

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Biología Molecular, Bomedicina e
Investigación Clínica



TESIS DOCTORAL

**Evaluación del uso de plasma rico en plaquetas frente a
ácido hialurónico en coxartrosis.**

Trabajo realizado para alcanzar el grado de Doctor presentado por

MARÍA DEL MAR VILLANOVA LÓPEZ

Sevilla, septiembre 2018



Directores:.

Dr. D. **Miguel ángel Calleja Hernández**, director de la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

Dr. D. **Juan José Balleste Alfaro**, director de la Unidad de Gestión Clínica de Cirugía y Ortopedia Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Puerto Real de Cádiz.

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla que lleva por: “**Evaluación del uso de plasma rico en plaquetas frente a ácido hialurónico en coxastrosis**”, ha sido realizada por Dña. María del Mar Villanova López bajo nuestra dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autora, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedora al Título de Doctor siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Sevilla, septiembre 2018

Fdo

Dr. D Miguel Ángel Calleja Hernández Dr.D. Juan José Ballester Alfaro

A mis padres, a mi hermano,
a Jorge y a mis rubias.

Agradecimientos

Gracias...

A Juanjo y Miguel Ángel, mis directores de tesis:

A Juanjo por su cercanía y su visión traumatológica de la investigación. A Miguel Ángel por su amabilidad y su experiencia en la dirección de tesis doctorales.

Al servicio de Traumatología por permitirme hacer este trabajo. Al Dr. Luis Silva, Jefe de Unidad de Gestión Clínica y Traumatología y especialmente al Dr. Manuel Cejudo, Jefe de la Unidad de Cadera, por facilitarme la inclusión de pacientes.

Al servicio de Farmacia, especialmente al Dr Manuel Cameán y a Manuel Murillo por participar activamente en los PNT y la elaboración de PRP.

Al servicio de Bioquímica y Microbiología, al Dr. Victor Manuel Margalet, por haber colaborado en el análisis de todas las muestras.

Al servicio de Química Analítica de la Universidad de Granada, encabezado por la Dra. Natalia A. Navas, por haber realizado todos los análisis de ELISA.

Al servicio de Endocrinología del Hospital Virgen Macarena, al Dr Tomás Martín por facilitarnos los recursos (ecógrafo) y sus instalaciones.

A mis amigos en esta aventura de la investigación; Lola Hernández, Carmen González, Antonio Pérez, Luis Javier Roca, Jorge García y Santiago Sandoval. Sin vosotros no lo hubiera podido llevar a cabo. Gracias por haber dedicado tantas horas de vuestro tiempo libre al trabajo de campo y haberlo hecho siempre con una sonrisa.

A María Núñez no tengo palabras que puedan expresar mi agradecimiento. sin ti no habría empezado esta tesis ni tampoco la hubiera podido terminar. Gracias por animarme a hacerlo, por confiar en mí y por tu apoyo incondicional en cada momento. Y, por encima de todo, gracias por tu amistad.

Abreviaturas

AAG Acontecimiento Adverso Grave
AH: Ácido Hialurónico
AAOS: American Academy of Orthopaedic Surgeons
ATC: Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química
CRD: Cuaderno de Recogida de Datos
DDD: Dosis Diaria Definida
EVA: Escala Visual Analógica
FMSA: Federación Mundial de Sociedades de Anestesia
HGF: Factores de crecimiento hepatocítico.
HHS: Harris Hip Score
IASP: Asociación Internacional para el estudio y tratamiento del dolor.
IL-1R: Receptor de Interleuquina 1
IL-1 β : Interleuquina 1 beta
IGF-10: Factor de crecimiento insulínico tipo 10
IGF-1R: Receptor del Factor de crecimiento insulínico tipo 1
IMC: Índice de Masa corporal
Lfas: Ligando Fas
NIH: National Institute of Health
ON: Óxido Nítrico
MEC: Matrix extracelular del cartílago.
MMP: Metaloproteasas
No R: No Respondedor
OA: Osteoartrosis
OARSI: Osteoarthritis Research Society International
ON: Óxido nítrico
ONU: Organización Naciones Unidas
OMS: Organización Mundial de la Salud
OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico.
PG: Prostaglandinas
PNT: Protocolo Normalizado de Trabajo
PRP: Plasma Rico en Plaquetas.
R: Respondedor
SYSADOA: SYmptomatic Slow Action Drugs for OsteoArthritis
TGF- β : Factor de crecimiento transformante Beta

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alpha

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Índice de Tablas



Tabla 1: Criterios diagnósticos de coxartrosis Sociedad Americana de Reumatología.....	45
Tabla 2: Escala de Kellgren Lawrence	47
Tabla 3: Código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification).....	49
Tabla 4: Clasificación ATC/OCD de la OMS.....	49
Tabla 5: Criterios OMERACT-OARSI de respuesta al tratamiento en paciente con OA.....	52
Tabla 6: Recomendaciones de la guía de actuación en el tratamiento de la coxartrosis y gonartrosis (OARSI 2008)	53
Tablas 7: Guía American College of Rheumatologist 2012: Recomendaciones de tratamiento no farmacológico para la OA de cadera.....	56
Tabla 8: Guía American College of Rheumatologist 2012: Recomendaciones de tratamiento farmacológico para la OA de cadera	57
Tabla 9: Evidencia científica sobre el uso de AH en OA de cadera	62
Tabla 10: Clasificación de la composición de PRP de Mishra	69
Tabla 11: Clasificación de la composición de PRP DEPA	71
Tabla 12: Comparación de la eficiencia de recuperación de plasma, plaquetas y células blancas tras la primera centrifugación.....	74
Tabla 13: Estudios in vitro con solución de PRP	83
Tabla 14: Estudios in vivo preclínicos con soluciones de PRP	87
Tabla 15: Estudios clínicos con solución de PRP.....	91
Tabla 16: Análisis descriptivos de la población de estudio	131
Tabla 17: Concentración celular y de factores de crecimiento en sangre periférica y solución PRP en la cohorte.....	133
Tabla 18: Rendimiento e índice de concentración celular.	134
Tabla 19: Concentración celular y factores de crecimiento en el grupo de tratamiento experimental.	135
Tabla 20: Coeficiente de variación de factores de crecimiento.	135
Tabla 21: Resultados de escalas clínicas y funcionales.....	137
Tabla 22: Resultados respondedores/ no respondedores por grupo de tratamiento..	146
Tabla 23: Distribución del número de prescripciones por tipo de analgesia según escala de la OMS por brazo de tratamiento.	148
Tabla 24: Pacientes sin analgesia por grupo de tratamiento.	149
Tabla 25: DDD (Media y DT) por grupo de tratamiento y visita.	150

Tabla 26: Evolución de dosis y escala en el tiempo por grupos de tratamiento.....	153
Tabla 27: Disminución escala y dosis por visita y grupo de tratamiento	155
Tabla 28: Cambios de dosis y escala por grupo de tratamiento, visita y tipo de respondedor.	159
Tabla 29: Registro de efectos adversos	160
Tabla 30: Correlación de respondedores del grupo PRP y composición de PRP semana 4. P50 [p25-p75].....	160
Tabla 31: Correlación de respondedores del grupo PRP y composición de PRP semana 24. P50 [p25-p75].....	161
Tabla 32: Correlación entre escalas y composición PRP. Coeficiente de correlación Rho de Spearman.	163
Tabla 33: Análisis MV modelo general respondedores. Visita 4.....	164

Índice de Figuras

Figura 1: Etiopatogenia de la OA.....	40
Figura 2: Recomendaciones guía NICE: Entrevista clínica del paciente con OA....	46
Figura 3: Escala analgesia OMS	48
Figura 4: Sistema de clasificación de composición PRP de PAW: Platelets - Activation -White cells	70
Figura 5: Pasos en la preparación de PRP	73
Figura 6: Eficiencia de recuperación de plasma, plaquetas y células blancas después de la primera centrifugación	75
Figura 7: Sistemas de pipeteo: capa plasmática versus capa leucocitaria	76
Figura 8: Algoritmo periodo de estudio y seguimiento	108
Figura 9: Método de preparación y administración de PRP	108
Figura 10: Infiltración ecoguiada mediante abordaje anterolateral de cadera	122
Figura 11: Diagrama de flujo	130
Figura 12: Distribución por sexos en grupo experimental	132
Figura 13: Distribución por sexos en grupo control	132
Figura 14: Valoración evolutiva escala EVA por grupo de tratamiento. Diagrama de cajas y bigotes.	139
Figura 15: Valoración evolutiva escala HHS por grupo de tratamiento. Diagrama de cajas y bigotes.	140
Figura 16: Valoración evolutiva escala WOMAC por grupo de tratamiento. Diagrama de cajas y bigotes.	141
Figura 17: Valoración evolutiva subescala DOLOR por grupo de tratamiento. Diagrama de cajas y bigotes.	142
Figura 18: Valoración evolutiva subescala FUNCIÓN por grupo de tratamiento. Diagrama de cajas y bigotes.....	143
Figura 19: Valoración evolutiva subescala RIGIDEZ por grupo de tratamiento. Diagrama de cajas y bigotes.....	144
Figura 20: Evolución de pacientes respondedores y no respondedores por grupo de tratamiento (criterios OARSI).	145
Figura 21: Distribución y evolución de consumo de analgesia según escala de la OMS por grupos.	147
Figura 22: Evolución de las prescripciones del tipo de analgesia según escala de la OMS. Grupo experimental (PRP)	149

Figura 23: Evolución de las prescripciones del tipo de analgesia según escala de la OMS. Grupo control (AH)	149
Figura 24: Evolución de la DDD media por visita. Grupo control (AH)	151
Figura 25: Evolución de la DDD media por visita. Grupo experimental (PRP)	152
Figura 26: Evolución del aumento de la escala OMS en el tiempo por grupos.....	152
Figura 27: Evolución del aumento de la DDD en el tiempo por grupos	152
Figura 28: Disminución de escala y dosis por grupos y visita.....	154
Figura 29: Evolución de la disminución de escala y dosis en respondedores por grupo de tratamiento (%)	156
Figura 30: Evolución de los cambios de escala analgésica por grupo de tratamiento en respondedores	157
Figura 31: Evolución de los cambios de dosis por grupo de tratamiento en respondedores	157

Índice



1. INTRODUCCIÓN.....	35
2. MARCO CONCEPTUAL:.....	36
2.1. ARTROSIS DE CADERA.....	38
2.1.1. Definición.....	38
2.1.2. Epidemiología	38
2.1.3. Etiopatogenia	39
2.1.3.1. Apoptosis del condrocito	40
2.1.3.2. La membrana sinovial	41
2.1.3.3. El hueso subcondral	41
2.1.3.4. Los factores de mecánicos	42
2.1.3.5. Los factores bioquímicos	42
2.1.4. Clínica, diagnóstico y clasificación	45
2.1.5. Escalas de valoración	47
2.1.5.1. Consumo de analgesia	47
2.1.5.1.1. Tipo analgésico: escala OMS	48
2.1.5.1.2. Consumo de analgesia: DDD	48
2.1.5.2. EVA	50
2.1.5.3. WOMAC	50
2.1.5.4. Harris Hip Score	51
2.1.5.5. Respondedor/No respondedor	52
2.1.6. Tratamiento	52
2.2. ÁCIDO HIALURÓNICO:	59
2.2.1. Definición.....	59
2.2.2. Acciones biológicas	59
2.2.3. Evidencia científica	60
2.3. PLASMA RICO EN PLAQUETAS	64
2.3.1. Definición	64
2.3.2. Las plaquetas	64
2.3.2.1. Gránulos de secreción	65
2.3.2.2. Factores de crecimiento	67
2.3.3. Clasificación de PRP	68
2.3.4. Sistema de elaboración de PRP	71
2.3.4.1. Extracción de sangre periférica: anticoagulantes	71
2.3.4.2. Centrifugación	71

2.3.4.2.1.	Sistemas abiertos vs sistemas cerrados.....	71
2.3.4.2.2.	Protocolo de centrifugación.....	72
2.3.4.3.	Pipeteo	76
2.3.4.3.1.	Capa leucocitaria vs capa plasmática	76
2.3.4.3.2.	Leucocitos vs no leucocitos	76
2.3.4.4.	Activación plaquetaria	78
2.3.5.	Aspectos legales	79
2.3.6.	Evidencia científica	81
2.3.6.1.	Estudios in vitro	81
2.3.6.2.	Estudios in vivo	86
2.3.6.2.1.	Estudios pre-clínicos	86
2.3.6.2.2.	Estudios clínicos	89
3.	JUSTIFICACIÓN	94
4.	HIPÓTESIS	98
5.	OBJETIVOS	102
5.1.	General	104
5.2.	Específicos	104
6.	MATERIAL Y MÉTODOS:	106
6.1.	Diseño	108
6.2.	Población y ámbito de estudio	109
6.3.	Criterios de inclusión y exclusión	109
6.3.1.	Criterios de inclusion	109
6.3.2.	Criterios de exclusion	110
6.4.	Tamaño muestral	110
6.5.	Variables.....	111
6.5.1.	Dependientes	111
6.5.1.1.	Escalas funcionales	111
6.5.1.1.1.	HHS	111
6.5.1.1.2.	WOMAC	112
6.5.1.2.	Escala analgésica: EVA.....	113
6.5.1.3.	Respondedor/ no respondedor	113
6.5.2.	Independientes	113
6.5.2.1.	Registro de acontecimientos adversos y seguridad	114
6.5.2.2.	Análisis hemograma	115

6.5.2.3.	Análisis de factores de crecimiento	115
6.5.2.4.	Análisis microbiológico	115
6.5.2.5.	Consumo de analgesia	115
6.5.2.5.1.	Escala OMS	115
6.5.2.5.2.	Dosis diaria definida	115
6.5.2.5.3.	Cambio dosis y escala	117
6.6.	Procedimiento de trabajo	118
6.6.1.	Selección de pacientes	118
6.6.2.	Aleatorización	118
6.6.3.	Enmascaramiento	118
6.6.4.	Intervención	118
6.6.4.1.	Descripción del medicamento	119
6.6.4.2.	Obtención PRP	119
6.6.4.3.	Trazabilidad.....	121
6.6.4.4.	Administración del tratamiento	121
6.6.5.	Periodo de estudio y seguimiento	122
6.6.6.	Criterios de retirada e interrupción del ensayo	123
6.6.7.	Tratamientos concomitantes permitidos y prohibidos	124
6.7.	Estadística aplicada	124
6.8.	Aspectos éticos	129
7.	RESULTADOS.....	130
7.1.	Análisis descriptivo	130
7.1.1.	Análisis descriptivo de la población	130
7.1.2.	Resultados analíticos	132
7.1.3.	Pérdidas, retiradas del estudio, efectos adversos y seguridad	136
7.2.	Análisis bivariante	137
7.2.1.	Resultados clínicofuncionales	137
7.2.1.1.	Escala	137
7.2.1.1.1.	EVA	139
7.2.1.1.2.	HHS	140
7.2.1.1.3.	WOMAC	141
7.2.1.1.4.	Subescalas WOMAC	142
7.2.1.2.	Respondedor vs no respondedor	145
7.2.1.3.	Consumo de analgesia	146

7.2.1.3.1.	Tipo de consumo de analgesia: escala OMS.....	146
7.2.1.3.2.	Dosis Diaria Definida	150
7.2.1.3.3.	Consumo de analgesia, cambio de dosis y escala	152
7.2.1.3.4.	Consumo de analgesia y respondedores	155
7.2.2.	Correlación entre variables	160
7.2.2.1.	IMC-escala Kellgren-Lawrence	160
7.2.2.2.	Respondedores y composición PRP	160
7.2.2.3.	Escalas y valores analíticos	161
7.2.2.4.	Correlación entre factores de crecimiento y componentes....	162
	celulares	
7.3.	Análisis multivariante	163
7.3.1.	Modelo general.....	163
7.3.2.	Modelo de respondedores PRP	164
8.	DISCUSIÓN	166
8.1.	Eficacia de PRP vs AH	168
8.1.1.	Escalas clínicas y grupos de tratamiento	168
8.2.	Variables que influyen en la respuesta clínica	171
8.2.1.	Estadío radiológico.....	171
8.2.2.	Analgesia	172
8.2.3.	Composición de solución PRP	172
8.3.	Efectos adversos, retiradas y seguridad	178
9.	LIMITACIONES	180
10.	CONCLUSIONES	184
11.	BIBLIOGRAFÍA	188
12.	ANEXOS	212
1.1.	Anexo 1: Escala EVA	214
1.2.	Anexo 2: Escala WOMAC	215
1.3.	Anexo 3: Escala HHS	218
1.4.	Anexo 4: IMC	221
1.5.	Anexo 5: Declaración de Helsinki	222
1.6.	Anexo 6: Beca Fundación SECOT	227
1.7.	Anexo 7: Autorización Comité de Ética	228
1.8.	Anexo 8 Autorización AEMPS	229
1.9.	Anexo 9: Consentimiento Informado	230

1.10.	Anexo 10: Cuaderno de Recogida de Datos	237
1.11.	Anexo 11: PNT Elaboración PRP	267
1.12.	Anexo 12: PNT Infiltración de cadera	280
1.13.	Anexo 13: Informe de la AEMPS sobre el uso de plasma rico en.... plaquetas.	285

Resumen

Introducción:

La artrosis de cadera es una patología con alta prevalencia, que implica un elevado número de consultas al cirujano ortopédico. Los tratamientos conservadores disponibles tienen pobres resultados a largo plazo y presentan frecuentes efectos secundarios para los pacientes. Las opciones quirúrgicas (artroplastia de cadera) implican un elevado gasto y no están exentas de complicaciones. No existe curación para osteoartrosis, por ello la comprobación de la eficacia de la terapia mediante PRP implicaría un claro beneficio para el paciente (alivio del dolor y mejora de la capacidad funcional) y para el sistema sanitario.

Objetivos:

Evaluar la eficacia de la infiltración de plasma rico en plaquetas (PRP) en comparación con el ácido hialurónico (AH) en pacientes con coxartrosis. Establecer protocolos normalizados de trabajo (PNT) para la obtención y administración de PRP y correlacionar la concentración plaquetas y factores de crecimiento con los resultados clínicos.

Material y métodos:

Ensayo Clínico Fase III aleatorizado, doble-ciego y controlado. Se incluyen pacientes con artrosis de cadera en los que ha fracasado el tratamiento conservador. Se dividen dos grupos de tratamiento con una única infiltración ecoguiada de cadera con plasma rico en plaquetas o ácido hialurónico. Los pacientes fueron evaluados durante 1 año (evaluación a 1 semana, 4 semanas, 24 semanas, 48 semanas). Se registraron la escala WOMAC, EVA, HHS y la analgesia consumida. Se valoraron los pacientes respondedores y se analizaron las concentraciones celulares y de factores de crecimiento de la preparación de PRP (PDGF-AB, VEGF, IL. B1, TGFβ, IGF)

Resultados:

Se incluyen un total de 74 pacientes (36 grupo control, 38 grupo PRP). Ambos tratamientos presentan mejoría en escala EVA, WOMAC, HHS y se reduce el consumo de analgesia. Se encuentran diferencias significativas entre los grupos al año de tratamiento en los valores de HHS ($p < 0.05$). Se encuentra diferencias en la concentración de plaquetas ($p < 0.04$) entre respondedores-no respondedores en la visita al mes y en la concentración TGFβ-1 a los 6 meses ($p < 0.024$). La escala

radiológica 1-2 KL aumenta la probabilidad de ser respondedor (11.51 OR, IC 95% 2.34-50.65, $p<0.03$). Encontramos correlación entre la concentración de leucocitos y la escala EVA 6 meses ($r=0.748$, $p<0.013$), subescala rigidez WOMAC 6 meses ($r=0.748$, $p<0.013$) y correlación entre los factores de crecimiento y las escalas clínicas. La IL- β 1- HHS 1 semana ($r=-0.38$, $p<0.042$) EVA 6 meses ($r=0.452$, $p<0.018$) WOMAC 6 meses ($r=0.441$, $p<0.021$). En respondedores el PDGF-EVA 1 mes ($r=-0.446$, $p<0.012$), escala WOMAC 1 mes ($r=-0.39$, $p<0.037$). Existe correlación entre la concentración de plaquetas y el PDGF ($r=0.392$, $p<0.01$).

Conclusiones:

Las infiltración única de PRP es eficaz en términos de mejoría funcional, reducción del dolor y disminución del consumo de analgesia para el tratamiento de la coxartrosis. Los sistemas de preparación abiertos, son un procedimiento seguro para la obtención de PRP. Se deben indicar las infiltraciones de cadera en estadios evolutivos grado 1-2 de Kellgren-Lawrence. Se deben utilizar soluciones pobres en leucocitos y tener en cuenta las concentraciones de factores de crecimiento.

...

1. Introducción

La artrosis, osteoartrosis, osteoartritis, o también denominada enfermedad articular degenerativa, se caracteriza por un proceso de deterioro del cartílago, con reacción proliferativa del hueso subcondral e inflamación de la membrana sinovial. La osteoartritis (OA) se encuentra entre las 10 principales causas de discapacidad a nivel mundial.¹

La importancia clínica de dicha afección radica en el dolor crónico, la deformidad articular y la pérdida de calidad de vida para los pacientes, quienes pierden independencia para la realización de las actividades de la vida diaria. El impacto económico de la artrosis de cadera tiene elevada relevancia no sólo en términos de gasto sanitario directo (tratamiento farmacológico, fisioterápico o quirúrgico) sino también en términos indirectos (bajas laborales, discapacidad).

En el manejo de la coxartrosis existe un único tratamiento definitivo; la artroplastia de cadera. Éste tratamiento está indicado en aquellos pacientes con un estadio evolutivo avanzado de la enfermedad y en quienes ha fracasado el tratamiento conservador. Entre el arsenal de tratamientos conservadores disponibles se incluyen el cambio de hábitos de vida, los tratamientos farmacológicos y fisioterápicos. Las infiltraciones intraarticulares (IA) constituyen un arma más de la práctica clínica diaria. Su uso está ampliamente extendido pero existen muchas incógnitas a resolver en cuanto a su eficacia y protocolo de uso.

El Ácido Hialurónico (AH) es un polisacárido presente en nuestro organismo usado en el tratamiento de la OA. Su mecanismo de acción se basa en varias vías: efectos antiinflamatorios, efectos antinociceptivos, normalización de la síntesis endógena de AH y la condroprotección. Su acción analgésica se ha documentado en la literatura pero es limitada en el tiempo.

Recientemente, ha adquirido un gran protagonismo el uso de productos derivados de la sangre como el Plasma Rico en Plaquetas (PRP). El PRP es un concentrado de plaquetas obtenido de la centrifugación de sangre autóloga. Su composición biológica (altas concentraciones de factores de crecimiento) y su acción (reparación y regeneración tisular) ha centrado el interés de la comunidad científica. La indicación indiscriminada independiente de la patología, el grado de afectación y

las características del paciente ha llevado a poner en duda su eficacia. Su acción ha sido demostrada en estudios in vitro pero no hay estudios clínicos de calidad que demuestren su eficacia y establezcan un protocolo de preparación y tratamiento.

El diseño de esta investigación de calidad e independiente, pretende establecer un protocolo de procesamiento de PRP, una cuantificación y correlación de los factores de crecimiento con los resultados clínicos y comprobar la eficacia del tratamiento mediante la aplicación de PRP en la OA de cadera.

2. Marco conceptual

2.1 ARTROSIS DE CADERA

2.1.1 Definición:

La American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) y el National Institute of Health (NIH) definen las enfermedades artrósicas como el resultado de un conjunto de acontecimientos mecánicos y biológicos que desestabilizan el acoplamiento normal entre la degradación y la síntesis de los condrocitos del cartílago articular, la matriz extracelular, y el hueso subcondral. En este proceso se produce la destrucción progresiva del cartílago, provocando un adelgazamiento y desgaste de la superficie articular, resultando un cuadro clínico de dolor y limitación del movimiento.¹

2.1.2 Epidemiología:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas (ONU) encabezaron una campaña para el reconocimiento y abordaje de la epidemia de los trastornos musculoesqueléticos, proclamando el pasado decenio como la década del hueso y las articulaciones (2000-2010)².

La OA se encuentra entre las 10 principales causas de discapacidad a nivel mundial. El envejecimiento poblacional conlleva el aumento exponencial de su prevalencia, la OMS estima que el 10% de la población mundial mayor o igual a 60 años presenta síntomas atribuibles a la OA. A nivel global, se establece que presentan osteoartritis sintomáticas un 18 % de las mujeres y un 9.6 % de los hombres mayores de 60 años. Se estima que este incremento supondrá que en 2020 el número de personas portadores de artroplastias de rodilla y cadera se incremente de 40 a 60 millones de pacientes.³

La artroplastia de cadera se considera el único tratamiento definitivo de la artrosis de cadera o coxartrosis. Los estudios epidemiológicos determinan que el 1,9 % de los hombres y el 2,3 % de las mujeres presentan signos radiográficos de coxartrosis.⁴ Es un procedimiento costoesfectivo y se ha tasado su coste en EEUU en 66 billones de dólares⁵. Este gasto se incrementará basándose en los datos de encuestas nacionales estadounidenses, cifrándose en 4833 \$ en mujeres/año y 4036 \$ en hombres /año⁶.

En el territorio español, se estima que padecen OA entre 2 y 4 millones de españoles. La incidencia estandarizada de coxartrosis es de 88/100.000 habitantes/año. Las intervenciones de artroplastia de cadera han aumentado en un 25 %, según el informe de 2012 de la organización para la cooperación y el desarrollo económicos (OCDE). El estudio Artrocad evidenció que los pacientes con artrosis de cadera y

rodilla precisan de media una visita al mes al médico de cabecera por dicho motivo y la mitad consulta finalmente al especialista. El 31 % de los pacientes sufría una baja laboral y el 70% de los pacientes seguían un tratamiento farmacológico ⁷.

2.1.3 Etiopatogenia:

La OA es una enfermedad degenerativa articular en la que se degrada el cartilago hialino. Estan afectados también la membrana sinovial, el hueso subcondral, los tejidos blandos periarticulares y la cápsula articular. ⁸

El cartílago articular es un tejido avascular y aneural que se compone de condrocitos, sustancia fundamental y colágeno. Sus nutrientes provienen de su estrecha relación con el líquido sinovial y el hueso subcondral. La integridad de la matriz cartilaginosa se mantiene gracias a un perfecto equilibrio entre la síntesis y degradación de sus diferentes componentes. El mecanismo molecular que inicia el malfuncionamiento del condrocito se desconoce pero se produce un desequilibrio entre el programa anabólico y catabólico del condrocito. Las enzimas proteolíticas procedentes de los propios condrocitos y de las células sinoviales son las que originan la alteración en el balance de síntesis-degradación. Todo ello conlleva una destrucción acelerada de la matriz extracelular del cartílago (MEC). El fracaso de los procesos de reparación, la acción de la membrana sinovial y los factores mecánicos son los responsables de la cronicidad y la lenta evolución del proceso degenerativo articular.

Existen varios factores que están involucrados en este complejo proceso degenerativo: factores bioquímicos, genéticos, hormonales, y mecánicos. En las fases iniciales se produce una mayor proliferación de condrocitos y un incremento de su actividad metabólica. El aumento inicial de proteoglicanos supone un engrosamiento del cartílago. Con la evolución de la enfermedad toma protagonismo la esclerosis del hueso subcondral y el descenso dramático en el número de condroctios por apoptosis presentes en la zona superficial (zona I) y zona media (zona II) del cartílago.⁹ En las fases finales, la activación de la membrana sinovial, la formación de nuevos vasos en el hueso subcondral, su penetración en las capas profundas del cartílago calcificado y la formación ósea de novo (osteofitos) desencadenan la destrucción articular. Entre los factores clave para la lesión articular se encuentran (ver figura 1):

- Apoptosis de los condrocitos.
- Immunopatogenesis de la membrana sinovial.
- Hueso subcondral.

- Factores bioquímicos mediadores de la inflamación.
- Factores mecánicos.

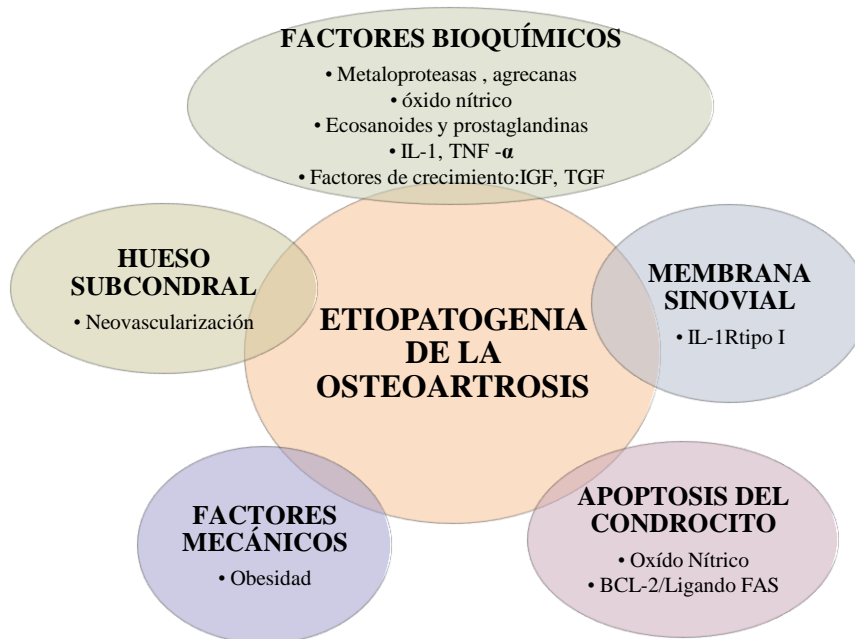


Figura 1 : Etiopatogenia de la osteoartrosis

2.1.3.1 Apoptosis del condrocito:

El motivo que lleva a la muerte celular por apoptosis al condrocito es fruto de múltiples investigaciones; entre ellas destaca el papel del óxido nítrico (NO). Su concentración es alta en el tejido artrósico y es responsable de las alteraciones en la cadena mitocondrial respiratoria, que facilitan la apoptosis.

Para producirse la apoptosis celular son imprescindibles las caspasas, enzimas proteolíticas intracelulares. Su activación parece desempeñar un papel esencial en el mecanismo por el que ON media en la apoptosis. La IL-1 β , el ON y el TNF- α son responsables de la expresión y modulación de las caspasas en condrocitos normales y artrósicos.

Otras proteínas importantes para la apoptosis son el BCL-2 y el ligando Fas (Lfas). La proteína BCL-2 desarrolla un papel fundamental en la supervivencia del condrocito. Por otro lado, se ha demostrado que las concentraciones de LFas en el líquido sinovial de pacientes artrósicos son muy bajas. Ésto es debido a su unión con los receptores Fas presentes en los condrocitos articulares de la región superficial contribuyendo esta unión a su apoptosis ^{10 11}.

2.1.3.2 La membrana sinovial:

La membrana sinovial tiene un papel protagonista en las fases finales de la artrosis. Su respuesta inflamatoria condiciona el grado de expresión clínica de la enfermedad. Proliferan las células sinoviales y se acumulan células inflamatorias (células B y células T activadas) en la membrana y líquido sinovial. Se ha demostrado la asociación entre la sinovitis y la progresión de los cambios estructurales. El aumento del número de receptores de IL-1R tipo I en la membrana de pacientes con OA justifica la capacidad de producción de citoquinas inflamatorias. Se ha descrito la secreción de citocinas proinflamatorias, proteasas, mediadores lipídicos y radicales libres. Los fragmentos de cartílago articular y cristales de pirofosfato cálcico, de hidroxapatita y de urato monosódico liberados por el cartílago dañado también estimulan la membrana sinovial. Este mecanismo cíclico de activación de la membrana sinovial es el responsable de cronicidad de la enfermedad ¹².

2.1.3.3 El hueso subcondral:

La remodelación del hueso subcondral en el proceso OA supone un aumento de la placa ósea subcondral, el avance del cartílago calcificado y la disminución del grosor del cartílago hialino. El cartílago articular absorbe un 1-3% de la carga, mientras que el hueso subcondral soporta un 30-50% de la carga ¹³. La esclerosis de la placa subcondral supone un aumento de la rigidez del hueso subcondral contribuyendo a la progresión rápida de la OA. El depósito de osteoide y el descenso del patrón de mineralización son los reponsables de estos cambios biomecánicos. La aparición de quistes óseos subcondrales (aumento del grosor trabecular y la fracción de volumen óseo) y la formación ósea de novo a nivel márgenes articulares (osteofitos) son algunos de los cambios del hueso subcondral.

A nivel celular los osteoblastos del hueso subcondral artrósicos se encuentran metabólicamente más activos. Presentan una mayor actividad de fosfatasa alcalina y mayor producción de osteocalcina, TGF- β , IGF-I, IGF-II y colágeno tipo I y MMP-2 ¹⁴. Producen colágeno tipo I con baja afinidad por el calcio que conlleva un grado bajo de mineralización de la matriz colágena del hueso subcondral. Además se ha descrito la resistencia de los osteoblastos a la estimulación de la hormona paratirodes, esto explica la alteración del remodelado óseo.

El hueso subcondral mantiene una estrecha relación bioquímica con el cartílago

hialino. Se han descrito microfisuras entre ambos tejidos, se han identificado vasos a nivel del cartílago calcificado y se han detectado niveles elevados de HGF (Factor de crecimiento hepatocítico, secretado por los osteoblastos) a nivel de las capas profundas del cartílago. El grado de neoangiogénesis del hueso subcondral se relaciona con la sintomatología clínica y el grado deterioro articular. Esta comunicación entre ambos tejidos contribuye a la hipótesis que la degeneración de cartílago hialino puede estar cronificado por los factores bioquímicos generados a nivel de hueso subcondral ¹⁵.

2.1.3.4 Factores mecánicos:

Debido a la naturaleza avascular del cartílago hialino su nutrición tiene lugar por difusión simple desde el hueso subcondral o la superficie articular. La aplicación de la presión correcta sobre el cartílago articular garantiza su necesaria nutrición. El exceso o el defecto de presión se correlaciona con la activación del metabolismo catabólico.

Se ha demostrado que la presión ejercida sobre el cartílago puede influir en la síntesis de proteoglicanos, citocinas, ON, MMP y colágeno. A nivel celular la compresión del cartílago produce deformación de los condrocitos y alteraciones en los gradientes de presión hidrostática, flujo de fluidos y potenciales de membrana. Estos cambios han podido explicar en animales como el efecto biomecánico aumenta la esclerosis subcondral ¹⁶.

La obesidad es el principal factor modificable en la artrosis. El aumento del peso aumenta la tensión mecánica de las articulaciones de carga y además a nivel químico la letipina se ha asociado al incremento de síntesis de ácido nítrico, MMP, IGF-1 y TGF.

2.1.3.5 Factores Bioquímicos:

Metaloproteasas y otras enzimas:

- **Metaloproteasas:** La alteración del metabolismo del condrocito y su desequilibrio entre síntesis y detrucción es la causa de la destrucción de la matriz del cartilago. Esta destructuración de la arquitectura se lleva a cabo mediante unas enzimas proteolíticas denominadas metaloproteasas (MMP); colagenasas, gelatinasas, estromelisin y otras. Se secretan de forma inactiva al líquido articular y su actividad esta controlada por unos inhibidores específicos de tejido de MMP (TIMP). El desequilibrio presente en el líquido y el tejido sinovial artrósico es el responsable de la destrucción celular. En la familia de las metalopreoteasas tiene un papel protagonista la MMP-3 (estromelisin-1)

17.

- **Catepsinas:** producen degeneración del colágeno y de las PG y a su vez activan las MMP.
- **Agreganasa:** son las encargadas de la rotura de los dominios de G1 Y G2 del agregano. Se han encontrado concentraciones altas de fragmentos de agregano en el líquido sinovial de pacientes con OA. Los valores de esta enzima pueden ser inducidos por ILB-1
- **Otras enzimas:** Los activadores del plasminógeno/plasmina, son capaces de activar la colagenas

Oxido nítrico:

La cantidad de ON producido por el tejido artrósico está en relación directa con el grado de lesión del cartílago¹³. El tejido sinovial humano tiene escasa capacidad de síntesis. Son los condrocitos superficiales, los responsables de su fabricación.

Los condrocitos artrósicos expresan iONS y producen ON de manera espontánea. El cartílago articular normal no lo produce a no ser que esté estimulado por citoquinas proinflamatorias como son l IL-1 β y TNF- α ¹⁸.

El ON es el responsable de la inhibición de la actividad de TGF-B, inhibición de la síntesis de agreganos, aumentar la actividad de las MMP, aumentar la sensibilidad a otros oxidantes, reducir la síntesis de receptor de IL-1, inhibir la proliferación, promocionar la apoptosis del condrocito, la formación de osteofitos y puede inducir la mineralización del cartilago articular¹⁹.

Ecosanoides y prostaglandinas:

Intervienen en los fenómenos inflamatorios y destructivos de la enfermedad. Incrementan la permeabilidad vascular, la vasodilatación y la sensibilidad al dolor. Aumentan la actividad de las MMP de la matriz, y estimula la producción de VEGF contribuyendo a la angiogenesis.

En su síntesis la enzima esencial es la ciclooxigenasa (COX). Se conocen dos isoformas, COX-1 constitutiva (responsable de las funciones fisiológicas) y COX-2 inducible (interviene en la inflamación). En condrocitos sanos se expresan únicamente la COX-1 mientras que la COX-2 está incrementada en condrocitos osteoartrósicos.

Las PGE2, producida por los condrocitos activados por la enfermedad OA, pueden modular la progresión de la enfermedad. Diversos trabajos demuestran la existencia de

una estrecha relación entre los mediadores de la inflamación, el NO y la prostaglandinas²⁰.

En el líquido sinovial de los pacientes se ha encontrado una elevada actividad LTB₄-LTB, así como en la membrana sinovial. Los sinoviocitos responden a las sobrecargas mecánicas incrementando la actividad del LTB₄-LTB produciendo así un aumento en la producción de IL-1 β ²¹.

Citocinas: IL-1 TNF- α .

Las citoquinas que han demostrado un papel catabólico en el cartilago son IL-1 β y TNF- α . Son estimuladoras de los sinoviotocitos y condrocitos, estimulan la síntesis de proteasas, PGE₂, otros mediadores e incluso aumentan su propia producción.

- **IL-1 β** : estimula la producción de proteasas y disminuye la síntesis de TIMP, inhibe la expresión mRNA del procolágeno (II), colágeno tipo II y IX y proteoglicanos. Estimula la síntesis de colágeno I y III. Inhibe la proliferación del condrocito inducida por TGF- β . Y la hipertrofia de los condrocitos y la calcificación del cartílago. Además induce la síntesis de prostaglandinas y NO²².

-**TNF- α** : se han descrito receptores de esta citoquina a nivel de condrocitos y sinoviocitos artrósicos. Se ha demostrado que las concentraciones de estos receptores en los condrocitos determinan la progresión de la OA²³.

Factores de crecimientos: IGF, TGF

Son proteínas anabólicas a nivel del cartílago articular. Los más conocidos son: IGF-1 y el TGF- β .

- **IGF-I**: es el principal candidato responsable del anabolismo de la MEC del cartilago, gracias a su regulación de la síntesis de proteoglicanos por el condrocito. El condrocito presenta en el cartilago OA una hiporespuesta a éste factor. La razón es que aumenta la IGFBP, una proteína de unión a la IGF que regula su acción biológica. Además el ON fosforila el receptor de IGF (IGFIR) para bloquear su acción²⁴.

TGF- β : estimula la síntesis de proteoglicanos y la formación de osteofitos. También induce la síntesis de colagenasa-3 en condrocitos OA²⁵.

2.1.4. Clínica, diagnóstico y clasificación:

El principal síntoma de la coxartrosis es el dolor articular mecánico. Se localiza a nivel inguinal y puede irradiarse a nivel de lateral y anterior del muslo. Es un dolor que mejora con el reposo, disminuye con el ejercicio y reaparece con la actividad prolongada. Las manifestaciones clínicas tienen una presentación lenta pero progresiva. La rigidez, junto con la limitación del balance articular y la cojera son los síntomas más característicos. Los pacientes refieren limitación para vestirse (ponerse calcetines), dificultad para cruzar las piernas e incluso puede afectar a las relaciones sexuales. En la exploración física destaca la limitación de las rotaciones de caderas y en estadios más avanzados la limitación de la abducción y flexión. La guía NICE sobre osteoartritis recomienda en la valoración clínica de la osteoartritis seguir el siguiente diagrama para la entrevista clínica (Figura 2) ²⁶. Para completar el estudio es preciso la valoración radiográfica de la articulación. Para su diagnóstico se deben cumplir los criterios de clasificación de la American College of Rheumatology que combina parámetros clínicos, radiológicos y biológicos (Tabla 1) Siguiendo estos criterios se obtiene una sensibilidad de 89% y una especificidad del 91% en el diagnóstico ²⁷

La coxartrosis se puede clasificar etiológicamente en coxartrosis primaria (idiopática) o secundaria a traumatismos, procesos inflamatorios, necrosis avascular, y choque femoro-acetabular.

Tabla 1: Criterios diagnósticos de coxartrosis. Sociedad Americana de Reumatología²⁸.

Dolor en cadera durante la mayor parte de los días del mes previo, más 2 de los siguientes:
Osteofitos acetabulares o femorales en la radiografía
VSG menor de 20nm/h
Disminución del espacio articular coxofemoral

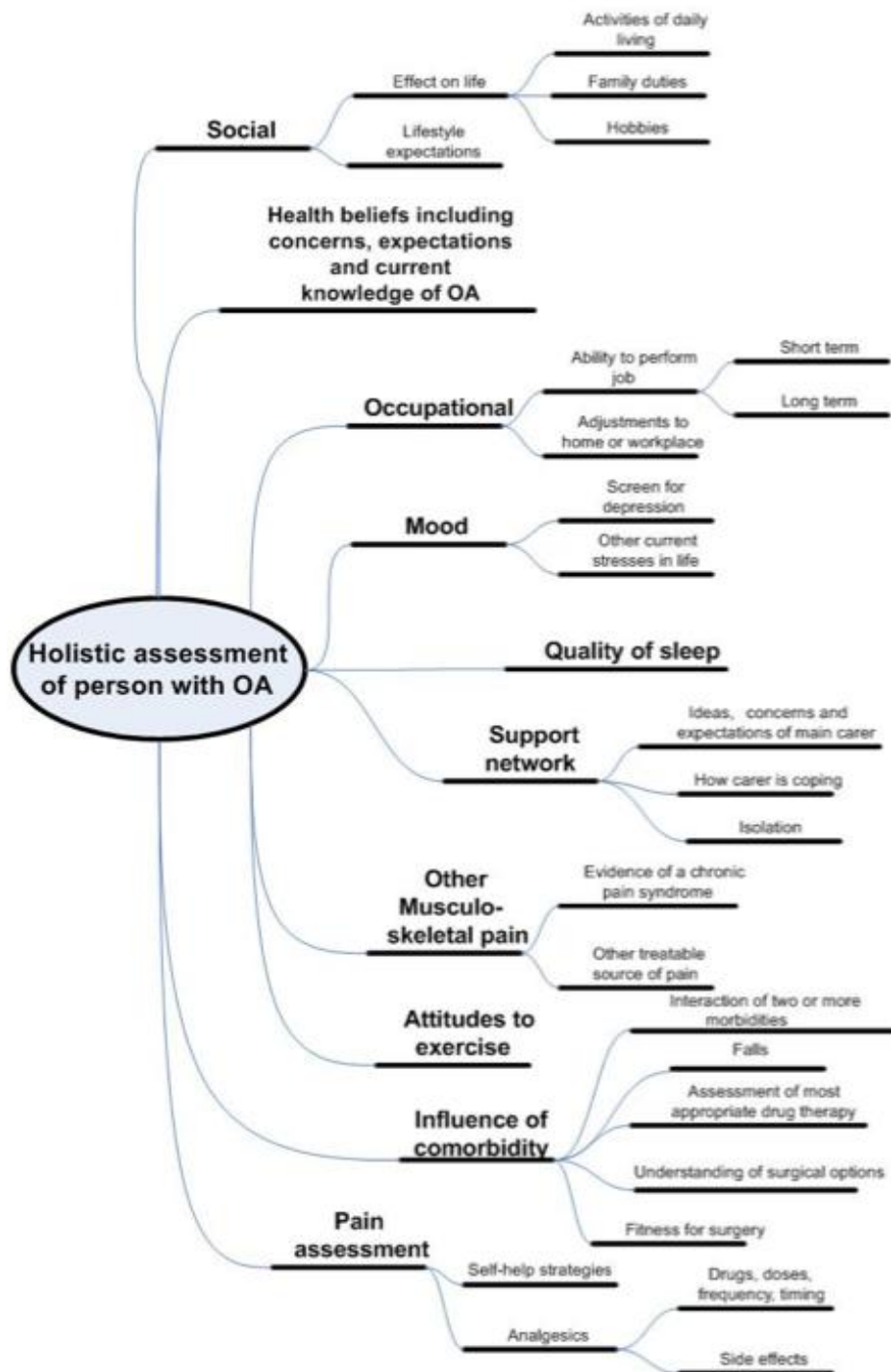


Figura 2: Recomendaciones NICE; guía de la entrevista clínica en el paciente con OA ²⁷

Para la valoración radiográfica de la gravedad y el estadio evolutivo de la OA. Se siguen los criterios de Kellgren–Lawrence (tabla 2) ^{28,29}.

Tabla 2: Escala de Kellgren-Lawrence^{29,30}

	Grado 0: NO	Ausencia de osteofitos, estrechamiento o quistes.
	Grado 1 Dudosa	Osteofitos
	Grado 2 Mínima	Osteofitos pequeños, estrechamiento de la interlínea moderado, puede haber quistes y esclerosis.
	Grado 3 Moderada	Osteofitos claros de tamaño moderado y estrechamiento de la interlínea.
	Grado 4: Severa	Osteofitos grandes y estrechamiento de la interlínea grave.

2.1.5 Escalas de valoración:

2.1.5.1 Consumo de analgesia:

Para valorar a los pacientes con coxartrosis es preciso conocer el consumo de analgesia. Es importante saber el tipo de fármaco, la frecuencia y la dosis de analgesia. Con el objetivo de agrupar toda esta información se han creado las siguientes variables de análisis.

2.1.5.1.1 Tipo de analgésico: escala de OMS

Se clasifica el principio activo que consume el paciente siguiendo la escala de analgesia establecidas por la OMS (ver figura 3). La Organización Mundial de la Salud en 1986 puso en marcha un programa con la finalidad última de ordenar el tratamiento del dolor de origen oncológico en todo el mundo. Diseñaron para ello un método simple, validado y efectivo que asegurara un tratamiento razonable para el dolor producido por cáncer, de esta forma nació la Escalera Analgésica de la OMS, validada de nuevo en el año 1996³⁰. Está constituida por 3 escalones que, dependiendo de la intensidad del dolor, progresa de los analgésicos no opioides, a los opioides débiles y, finalmente, a los opioides fuertes. Actualmente la escalera analgésica de la OMS, se considera una excelente herramienta educativa. La OMS en colaboración con la Federación Mundial de Sociedades de Anestesia (FMSA) y la Asociación Internacional para el Estudio y Tratamiento del Dolor (IASP), recomiendan su uso para incrementar los conocimientos farmacológicos y la disponibilidad de opioides esenciales en todo el mundo³¹.

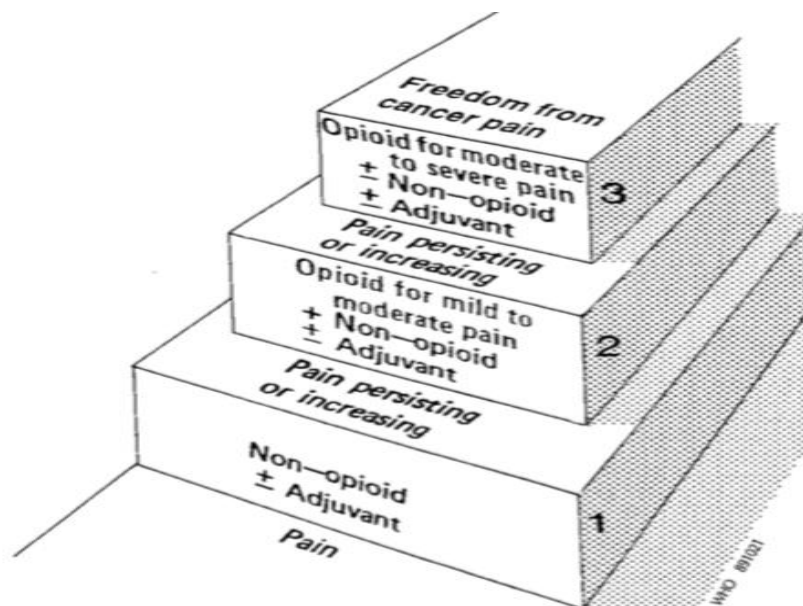


Figura 3: Escala Analgésica de la OMS³¹

2.1.5.1.2 Consumo de analgesia: Dosis Diaria Definida

La DDD es un parámetro asignado a los medicamentos con código ATC y corresponde a la dosis de mantenimiento promedio diaria asumida para un medicamento en su indicación principal en adultos. El código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) es el sistema de clasificación de que recomienda la OMS para

estudios de utilización de medicamentos. Los medicamentos son divididos en 14 grupos anatómicos principales (primer nivel de clasificación), según el sistema u órgano sobre el que actúan. A su vez, estos grupos se subdividen en subgrupos terapéuticos (segundo y tercer nivel). El sistema de clasificación ATC ha sido modificado mediante la adición del subgrupo químico-terapéutico (cuarto nivel) y la entidad química (quinto nivel) (ver tabla 3)³².

Tabla 3: Código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Clasification) ³³

Nivel Grupo Anatómico
Nivel Subgrupo terapéutico (identificado por un número de dos cifras.)
Nivel Subgrupo terapéutico o farmacológico , (identificado por una letra del alfabeto.)
Nivel Subgrupo terapéutico, farmacológico o químico , (identificado por una letra del alfabeto)
Nivel Nombre del principio activo o de la asociación farmacológica , (identificado por un número de dos cifras.)

Siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre Estudios de Utilización de Medicamentos, los consumos de los medicamentos se han expresado en dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día (DHD). Las DDD de los principios activos las establece la OMS y están publicadas en la web de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. El número de DDD tiene en cuenta la diferente aportación al consumo total de las diferentes dosificaciones y tamaños, describe el consumo cualitativamente, y al ser un valor adimensional, puede usarse perfectamente para comparar consumos de diferentes principios activos o subgrupos terapéuticos. La DDD también tiene sus limitaciones., la principal es la asignación del propio valor. El valor de la DDD para cada medicamento se establece por consenso de expertos, y anualmente se revisan y actualizan sus valores. A continuación (ver tabla 4) se detallan los ATC y DDD de los fármacos utilizados en nuestro estudio.

Tabla 4: Clasificación ATC/DDD de la OMS (www.whocc.no/atc_ddd_index/).

Código ATC	Nombre del fármaco	DDD	Unidades	Vía administración
M01AE01	Ibuprofeno	1,2	g	oral

M01AE02	Naproceno	0,5	g	oral
M01AE17	Dexketoprofeno	74	mg	oral
M01AB16	Aceclofenaco	0,2	g	oral
M01AB05	Diclefenaco	0,1	g	oral
M01AX01	Nabumetona	1	g	oral
N02BE01	Paracetamol	3	g	oral
N02BB02	Metamizol sódico	3	g	oral
M01AH05	Etoricoxib	60	mg	oral
M01AH01	Celecoxib	0,2	g	oral
M01AC05	Lornoxicam	12	mg	oral
NO2AX02	Tramadol	0,3	g	oral
NO2AX06	Tapentadol	0,4	g	oral
NO2AA01	Morfina	0,1	g	oral
Combinaciones de fármacos				
NO2AJ13	Tramadol 37.5mg / Paracetamol 0.325g	4	=4 tab	oral
NO2AJ06	Codeína 50mg/Paracetamol 0,5g	3	= 3 tab	oral

2.1.5.2 EVA

La escala visual analógica nos permite valorar desde un punto de vista cuantitativo el dolor percibido por el paciente. Es ampliamente utilizada por su fácil comprensión. Conceptualmente es muy similar a la escala numérica. En una línea horizontal de 10 cm (valores entre 0-100 mm) se establece en sus extremos las expresiones extremas del dolor. Siendo en el lado izquierdo la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se solicita al paciente que marque en la línea, el punto que indique su valoración del dolor. La valoración será (anexo 1)³³:

- Dolor leve si el paciente puntúa el dolor como menor de 3.
- Dolor moderado si la valoración se sitúa entre 4 y 7.
- Dolor severo si la valoración es igual o superior a 8.

2.1.5.3 WOMAC:

The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) se considera la escala estándar para la valoración de pacientes con artrosis de cadera. Ha sido validada en español y valora el dolor, la rigidez y la capacidad funcional del paciente.

Tiene un total de 24 ítems agrupados en 3 subescalas:

- Dolor..... 5 ítems.
- Rigidez..... 2 ítems.
- Capacidad funcional.....17 ítems.

La dimensión de capacidad funcional es la más larga de las tres que incluye el WOMAC (consta de 17 ítems). Cada ítem tiene subescalas con 5 niveles;

ninguno: 0 puntos

poco:1 punto

bastante: 2 puntos

mucho: 3 puntos

muchísimo ; 4 puntos

La suma máxima que obtiene cada ítem es dolor (20 puntos), rigidez (8 puntos), y capacidad funcional (68 puntos). Por lo que su puntuación mínima es 0 y su puntuación máxima 96 puntos. Se expresan sus resultados en subescalas y valor total (anexo 2)³⁴³⁵³⁶³⁷. El cuestionario tiene unas adecuadas propiedades de validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio³⁸. Se recomienda en ensayos clínicos con pacientes con artrosis de cadera o rodilla la inclusión de la subescala de capacidad funcional³⁹. La principal limitación de esta escala radica en la ausencia de punto de corte para establecer los pacientes subsidiarios de tratamiento quirúrgico. Existe una versión reducida que valora la capacidad funcional en 7 ítems en vez de 17, que ha sido validada en la literatura. La reducción en el número de ítems que favorece su uso en la práctica clínica habitual⁴⁰.

2.1.5.4 Harris Hip Score

La HHS es un instrumento específico utilizado para evaluar a los pacientes con OA pre y postquirúrgicos. Valora cuatro aspectos: dolor, función, amplitud de movimiento y ausencia de deformidad. Utiliza un rango de puntuación entre 0 (peor capacidad funcional posible) y 100 (mejor capacidad funcional posible). El aspecto que recibe mayor peso es la función (47 puntos; subdividida en funciones de marcha 33

puntos y actividades diarias 14 puntos) seguido del dolor (44 puntos), la amplitud de movimiento (5 puntos) y finalmente la deformidad (4 puntos). Los autores propusieron un criterio de interpretación cualitativa de los resultados (excelentes: entre 90 y 100; buenos: 80-89; aceptables: 70-79; y pobres: < 70).³⁵³⁶⁴¹ (anexo 3)

2.1.5.5 Respondedor/no respondedor

Cuando valoramos la eficacia de respuesta de un tratamiento en pacientes con OA se deben seguir los criterios de respuesta OMERACT-OARSI⁴². Los parámetros más relevantes son: el dolor, la función y la opinión global del paciente. Para cada parámetro se define el cambio relativo y el cambio absoluto. Se consideran pacientes respondedores aquellos que cumplan un criterio mayor (punto 1 tabla 8), o aquellos que cumplan al menos 2, de los 3 criterios menores (punto 2 tabla 5).

Tabla 5: Criterios OMERACT-OARSI de respuesta al tratamiento en paciente con OA⁴⁴.

- | |
|---|
| 1. Cambio $\geq 50\%$ en el dolor o la función, con un cambio absoluto ≥ 20 |
| 2. Mejoría en al menos 2 de los 3 siguientes puntos: |
| 2.1 Mejoría $\geq 20\%$ en la función articular, con cambio absoluto ≥ 10 |
| 2.2 Mejoría $\geq 20\%$ en el dolor, con cambio absoluto ≥ 10 |
| 2.3 Mejoría $\geq 20\%$ en la valoración global del paciente, con cambio absoluto ≥ 10 |

2.1.6 Tratamiento:

En el enfoque global del tratamiento de la OA se deben tener en cuenta; las medidas no farmacológicas, las medidas farmacológicas y el tratamiento quirúrgico. La guía del manejo de los pacientes con OA publicada por la Osteoarthritis Research Society International (OARSI)⁴³ determina que se deben seguir varias modalidades de tratamiento. Desde la prescripción de medidas no farmacológicas como son; el cambio de estilo de vida, la disminución de peso, el uso de soportes y el ejercicio físico). Como las medidas farmacológicas; prescripción de paracetamol, Aines no selectivos y selectivos COX-2, opiáceos débiles y mayores, SYSADOA (condroitin sulfato, Sulfato de glucosamina y ácido hialurónico), e infiltraciones intraarticulares (viscosuplementación, corticoesteroides y productos derivados de la sangre). Si todo lo

anterior fracasa es cuando se indica el tratamiento quirúrgico: artroscopia o artroplastia de cadera.

En el año 2008, se crearon las recomendaciones generales para el tratamiento de la artrosis de rodilla y cadera por la OARSI. En esta guía se resumen 25 recomendaciones globales basándose en el mayor grado de evidencia publicado^{43,44,45} (Tabla 6).

Tabla 6. Recomendaciones de la Guía de Actuación en el tratamiento de la coxartrosis y gonartrosis (OARSI 2008)⁴³

El tratamiento óptimo de la artrosis requiere la combinación de medidas no farmacológicas y farmacológicas.

Medidas no farmacológicas de tratamiento

- 1.- Todos los pacientes deben conocer los objetivos del tratamiento y la importancia de los cambios en el estilo de vida, ejercicio, reducción de peso y otras medidas de descarga articular, animando al cumplimiento de estas medidas no farmacológicas.
- 2.- La situación clínica de los pacientes puede ser mejorada si se les contacta regularmente por teléfono.
- 3.- Los pacientes sintomáticos pueden beneficiarse de la supervisión de un fisioterapeuta, que instruya sobre los ejercicios apropiados frente al dolor y en la mejora de la capacidad funcional, así como en el consejo sobre instrumentos apropiados de descarga articular.
- 4.- Los pacientes deben ser animados a iniciar y continuar ejercicios aeróbicos, de potenciación muscular y mantenimiento del arco móvil. Los pacientes con artrosis sintomática de cadera pueden beneficiarse de ejercicios en el agua.
- 5.- Los pacientes con sobrepeso deben ser animados a perder peso y mantenerse en el nivel más bajo posible.
- 6.- Las ayudas para la marcha reducen el dolor. Los pacientes deben ser instruidos en el uso correcto de un bastón o muleta en la mano contralateral. Los caminadores con ruedas son preferibles en los pacientes con afectación bilateral.

- 7.- En pacientes con artrosis de rodilla e inestabilidad en varo o valgo, las rodilleras pueden disminuir el dolor, mejorar la estabilidad y disminuir el riesgo de caída.
- 8.- Los pacientes deben ser aconsejados sobre el mejor calzado. En pacientes con artrosis de rodilla, las plantillas pueden reducir el dolor y mejorar la marcha.
- 9.- Algunas modalidades termales pueden ser efectivas para la mejoría de los síntomas.
- 10.- La estimulación eléctrica transcutánea (TENS) puede ayudar en el control del dolor.
- 11.- La acupuntura puede proporcionar un beneficio sintomático en la artrosis de rodilla.

Medidas farmacológicas de tratamiento:

- 1.- El paracetamol (hasta 4 g/día) puede ser beneficioso como analgésico inicial del dolor leve o moderado. En ausencia de una respuesta adecuada, o en casos de dolor severo y/o inflamación, deben considerarse medidas farmacológicas alternativas en función de su eficacia y seguridad, y también de medicaciones concomitantes y comorbilidades.
- 2.- En pacientes sintomáticos, los AINE pueden utilizarse a la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible. En pacientes con factores de riesgo gastrointestinal, los AINE selectivos COX-2 o los tradicionales asociados a inhibidores de la bomba de protones o misoprostol pueden ser considerados. Todos ellos deben ser usados con cuidado en pacientes con riesgo cardiovascular.
- 3.- Los AINE tópicos y la capsaicina pueden ser eficaces como complemento o alternativa a los analgésicos y antiinflamatorios en la artrosis de rodilla.
- 4.- Las infiltraciones de corticoides pueden administrarse en el tratamiento de la artrosis de rodilla y cadera, y deben ser consideradas en particular en pacientes con artrosis de rodilla con dolor moderado o severo que no respondan al tratamiento analgésico/antiinflamatorio, con derrame articular u otros signos de inflamación local.
- 5.- Las infiltraciones de ácido hialurónico pueden estar usadas en ambas localizaciones de la artrosis. Se caracterizan por un inicio más tardío del efecto, aunque más prolongado

cuando son comparadas con las infiltraciones de corticoides.

6.-El tratamiento con glucosamina y/o condroitín sulfato puede tener un beneficio sintomático en pacientes con artrosis de rodilla. Si el efecto no aparece en seis meses debe ser suspendido.

7.- En pacientes con artrosis de rodilla la glucosamina y el condroitín sulfato pueden tener efectos sobre la estructura articular, mientras que la diacereína puede tenerlos en pacientes con artrosis de cadera.

8.- El uso de opiáceos menores y analgésicos narcóticos pueden ser considerados en el tratamiento del dolor refractario, cuando fracasan otros fármacos o están contraindicados. Los opiáceos mayores deben utilizarse únicamente en casos de dolor severo y circunstancias excepcionales. Las medidas no farmacológicas deben ser continuadas y el tratamiento quirúrgico considerado.

Medidas quirúrgicas de tratamiento:

1- El tratamiento quirúrgico debe ser considerado cuando no se obtenga respuesta frente al dolor y la función, con la combinación de las medidas farmacológicas y no farmacológicas. Las prótesis articulares son efectivas en pacientes con síntomas severos y limitaciones funcionales asociados a una reducción de la calidad de vida a pesar del tratamiento conservador.

2.- La prótesis de rodilla unicompartmental es efectiva en pacientes con artrosis de un único compartimento.

3.- Las osteotomías y cirugía conservadora articular deben ser consideradas en pacientes jóvenes con artrosis de cadera, en especial cuando exista displasia. En pacientes jóvenes y físicamente activos con artrosis de rodilla y síntomas significativos unicompartmentales, la osteotomía tibial puede significar una alternativa y retrasar la necesidad de la prótesis hasta 10 años.

4.- El lavado articular y el desbridamiento artroscópico son controvertidos. Aunque algunos estudios han demostrado mejoría de los síntomas a corto plazo, otros estudios lo

relacionan con un efecto placebo.

5. -En pacientes con artrosis de rodilla el lavado articular puede considerarse como una medida excepcional cuando la prótesis ha fallado.

La American College of Rheumatologist publicó en 2012 una serie de recomendaciones sobre la tratamiento de artrosis de cadera (ver tabla 7 y 8)²⁷

No realizan recomendaciones de alta evidencia en el manejo inicial del tratamiento farmacológico de la OA por ausencia de evidencia científica. Consideran que el manejo de los pacientes con OA de cadera debe ser similar a aquellos con OA de rodilla con la excepción del uso de ácido hialuronico, duloxetina y aines tópicos. Solo recomiendan el uso de opioides en pacientes que no presentan ninguna respuesta a tratamientos farmacológicos y no farmacológicos y que no son candidatos a una artroplastia.

Tabla 7: Guía American College of Rheumatologist (2012)
Recomendaciones de tratamiento NO FARMACOLÓGICO en la OA de
cadera²⁸

Recomendaciones de evidencia alta:

Ejercicio cardiovascular y de Resistencia

Ejercicios acuáticos

Pérdida de peso (en sobrepeso)

Recomendaciones de evidencia moderada:

Participar en programas de ejercicios autoregulados

Realizar terapia manual combinado con ejercicios supervisados

Terapia psicológica

Uso de agentes termianles

Uso de soportes para la deambulaci3n

No pueden recomendar

Ejecicios de equilibrio y estiramientos

Tai chi

Uso 3nico de terapia manual

En febrero del 2014 se public3 la gu3a de recomendaciones del manejo y tratamiento de la OA por el National Institute for Health and Care Excellence (gu3a

NICE)²⁶. Respecto al tratamiento no farmacológico recomienda el uso de termoterapia, ejercicio físico (aeróbico y estiramiento muscular), terapia manual, pérdida de peso, electroterapia, uso de rodilleras y calzado con absorción de impacto junto con medidas de soporte (bastones, muletas...) Sin embargo no recomienda el uso de acupuntura ni la prescripción de glucosamina y chondroitin sulfato. Respecto al uso farmacológico destacan respecto a la guía publicada en 2008 que la evidencia del uso de paracetamol se ha reducido. A pesar de ello recomiendan la prescripción inicial de paracetamol junto con AINES tópicos en vez de orales. Tras el fracaso de este tratamiento recomiendan el uso de analgésicos opiáceos. Aconsejan el uso de capsaicina tópica como tratamiento adyuvante a las medidas no farmacológicas. Y respecto al uso de fármacos AINES y derivados de la COX-2 recomiendan su uso el menor tiempo posible y en la menor dosis efectiva. Aconsejan adjuntar un Inhibidor de la bomba de protones y valorar el riesgo beneficio en aquellos pacientes en tratamiento con bajas dosis de AAS.

En referencia a los tratamientos intraarticulares recomiendan el uso de inyecciones de corticoides como tratamiento adjunto a los previos en aquellos pacientes con dolor moderado-severo. Sin embargo no recomiendan el uso de ácido hialurónico.

En el 2015 el Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME) publicó el Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) sobre el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico⁴⁶. En dicha guía recomiendan iniciar el manejo de estos pacientes con Paracetamol asociado a Aines orales junto con AINES tópicos. Como segunda línea de tratamiento aconsejan el uso de tramadol +/- codeína en función de la tolerancia. Y finalmente como tercera línea de tratamiento aconsejan el uso de opioides mayores durante 3 meses (morfina, oxicodina o hidromorfona dosis de 90-180 mg o fentanilo transdérmico en caso de que no sea posible la vía oral por náuseas).

Tabla 8: Guía American College of Rheumatologist (2012)
Recomendaciones de tratamiento FARMACOLOGICO para
la OA de cadera²⁸

Recomendaciones de evidencia moderada: Uso como analgésico

Paracetamol

AINES orales

Tramadol

Inyecciones intraarticulares de corticoides

Recomendaciones de evidencia moderada: No uso de

Condroitin sulfato

Glucosamina

No pueden recomendar

AINES tópicos

Inyección intraarticular de ácido hialurónico

Duloxetina

Uso de opioides

2.2 ÁCIDO HIALURÓNICO

2.2.1 Definición

El ácido hialurónico (AH) es un polisacarido primordial en la composición del líquido sinovial y del cartilago articular. Aumenta la viscosidad del fluido sinovial y reduce la producción y actividad de los mediadores inflamatorios y las metaloproteasas⁴⁷. Todo ello le permite actuar como lubricante articular, inmunomodulador de las células inflamatorias, y regulador de la homeostasis en la articulación. Está compuesto por cadenas de disacáricos N-acetyl-D-glucosamina y ácido N-glucorico unidos por encales β (1-3) y β (1-4). Durante el proceso de envejecimiento el HA endógeno se despolimeriza pasando de ser una molécula de alta peso (6500-10900 KDa) a bajo peso (2700-4500 KDa)⁴⁸.

2.2.2 Acciones biológicas

Se ha comprobado que el ácido hialurónico puede mediar a nivel celular, bioquímico y biomecánico mejorando el balance metabólico articular

- **Condrotección:** Modula la proliferación y función de los condrocitos gracias a su unión con el receptor CD44. Su enlace produce una inhibición de la expresión IL1 β , disminuyendo a su vez la producción de Metaloproteasas y radicales libres como el ON⁴⁹, demostrando sus efectos condroprotectores.
- **Síntesis de proteoglicanos y glucosaminglanos:** Aumenta la producción de agregano y disminuye su degradación estimulando la vía IGF-1⁵⁰. Además moviliza los proteoglicanos de novo a la matriz condral. Aumenta la producción endógena de GAG y promueve su propia producción de AH^{51,52}.
- **Efecto antiinflamatorio:** la supresión de las metaloproteasas gracias al descenso de la IL-1 β contribuye al efecto antiinflamatorio de AH. Inhibe a mediadores de la inflamación (incluyendo TNF- α , IL-1- β , IL-17, MMP-13 y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) gracias al bloqueo de los receptores TLR 2 y 4 (toll-like receptors)^{53,54}. Además inhibe a la

IL-6 gracias a la supresión de Nf-kB (Factor nuclear potenciador de la cadenas ligera Kappa) en las células B activadas⁵⁵.

- **Efecto mecánico:** Aumenta la lubricación, disminuye los coeficientes de fricción, absorbe la presión y la vibración protegiendo la degradación del condrocito⁵⁶

- **Hueso subcondral:** La supresión de la MMP-13 y la IL-6, gracias a la vía CD44, reduce los efectos de la OA a nivel de hueso subcondral. Modifica la densidad de hueso subcondral y del grosor trabecular reduciendo el estrés de carga sobre el cartilago⁵⁷. Además se ha observado en pacientes tratados con AH un aumento a nivel urinario de CTX-II (Telopéptido C Terminal del colágeno II), hecho que implica la estimulación de la interfaz cartilago-hueso subcondral⁵⁸.

- **Efecto analgésico:** Reduce la sensibilidad de los receptores nociceptores a diferentes estímulos mecánicos⁵⁹.

2.2.3 Evidencia científica

En los pacientes artrósicos se ha demostrado que las concentraciones de ácido hialurónico son inferiores que en condiciones normales⁶⁰. A principios de los años noventa se introdujo el concepto de viscosuplementación; las inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico podrían aumentar la viscoelasticidad del líquido sinovial y promover la producción de ácido hialurónico, mejorando la función y el dolor de los pacientes artrósicos. En el año 1999 fue aprobado su uso en EEUU por la FDA⁶¹. Existen diferentes productos comerciales de AH cuya diferencia fundamental entre ellos es su peso molecular. Se han hecho estudios comparativos sobre eficacia de uso. La revisión Cochrane publicada en 2006 concluye que la viscosuplementación es un tratamiento efectivo en los pacientes con OA de rodilla, mejorando el dolor, la función y la valoración global del paciente sobretudo entre la 5-13 semanas tras la administración⁶¹. Sin embargo dentro de las guías de recomendaciones de tratamiento publicadas por la sociedad Internacional para la Investigación de la Osteoartritis⁴³(OARSI) y la sociedad Americana de Reumatología (2012) no se recomienda el uso de AH por la ausencia de evidencia científica⁶². La mayor parte de estudios están centrados en otras articulaciones como la rodilla. El volumen de evidencia en la cadera es más

limitado. En la tabla 9 se resumen todos los estudios publicados hasta la fecha. La mayoría de estudios concluyen que el AH produce una mejoría en la función de la escala WOMAC y en las escalas de dolor. Pero no se observan grandes diferencias con la infiltración de suero salino.

Lieberman et al ⁶³ en su metanálisis (2015) concluye que el ácido hialurónico mejora el dolor respecto al grupo control (media de 1,97 puntos). No determina la duración del efecto dada la variabilidad en el tiempo de seguimiento de los estudios. Tampoco aclara el protocolo de tratamiento idóneo, dada la variabilidad de los estudios en cuanto a posología y tipo de AH. Por ello concluye la infiltración de AH disminuye el dolor no puede recomendar su uso rutinario.

Piccirilli et al (2016) ⁶⁴ presenta un metaanálisis de 26 ensayos clínicos concluyendo que la inyección intraarticular de AH se debe considerar como la mejor opción de tratamiento conservador en paciente con coxartrosis moderada, ya que disminuye el dolor y mejora la función. No encuentra mejoría radiológica o morfológica de la cadera enferma. Concluyen que la asociación de PRP con AH conlleva un efecto analgésico más rápido sin poder confirmar que sea más duradero. Recomienda el uso de ultrasonidos para llevar a cabo la infiltración por ser opción más segura pero no establece consenso sobre el número de infiltraciones a realizar.

Finalmente, Bei et al (2017) ⁶⁵ recoge en su metanálisis; estudios con uso de AH sin grupo control y estudios de AH comparados con otro tipo de infiltraciones (suero salino o glucocorticoides). Encuentra una reducción en el dolor, en el parámetro función de WOMAC y índice de lequesne a corto y largo plazo. Al compararlo con los corticoesteroides demuestra una menor eficacia de HA a corto plazo, si bien resulta más eficaz a largo plazo. Al comparar esta mejoría con las otras terapias conservadoras no encuentra diferencias. El autor reflexiona sobre la necesidad de estudios de coste-efectividad y concluye que el HA no ha demostrado ser mejor que la infiltración de suero salino o otros analgésicos. Además recomienda el uso de la ecografía para el manejo de las infiltraciones de cadera por su seguridad.

Tabla 9: Evidencia científica sobre el uso de AH en OA de cadera

Autores	Año	Tipo estudio	Nº	HA usado	Peso molecular (KDa)	Nº infiltraciones	Grupo control	Seguimiento (meses)	Resultados
Brocq et al ⁶⁶	2002	Prospectivo	22	Hylan G-F 20 ®	6000	1-3	no	1-6	Seguro y disminuye índice Lesquene
Conrozier et al ⁶⁷	2003	Prospectivo	57	Hylan G-F 20 ®	6000	1-3	no	3	Eficaz, seguro bien tolerado
Vad et al ⁶⁸	2003	Prospectivo	22	Hylan G-F 20 ®	6000	3	no	12	Mejoría EVA
Berg et al ⁶⁹	2004	Prospectivo	31	Durolane®	90,000	1	no	3	-
Caglar-Yagci et al ⁷⁰	2005	Prospectivo	14	Hylan G-F 20 ®	6000	3	No	3	Mejoria EVA
Migliore et al ⁷¹	2005	Prospectivo	14	Hylan G-F 20 ®	6000	1-3	No	12	Mejorías EVA e índice de Lesquene
Tikiz et al ⁷²	2005	Retrospectivo	48	Hylan G-F 20	6000	3	Ostenil®	6	Mejoría EVA
Qvistgaard et al ⁷³	2006	Retrospectivo	88	Hylan G-F 20 ®	6000	3	Sueros salino/ predinisolona	3	No diferencias con grupo s.salino
Conrozier et al ⁷⁴	2006	Prospectivo	56	Hylan G-F 20 ®	6000	1-2	no	3	Mejoría EVA y Lesquene
Migliore et al ⁷⁵	2006	Prospectivo	30	Hylan G-F 20 ®	6000	1-3	no	6	Mejoría EVA, Lesquene y consumo AINES
Gaston et al ⁷⁶	2007	Prospectivo	13	Suplasyn®	-	3	no	6	-

Rennesson-Rey et al	2008	Prospectivo	55	Hylan G-F 20 ®	6000	1	no	6	Mejoría EVA
Migliore et al ⁷⁸	2008	Prospectivo	250	Hylan G-F 20 ®	6000	1-3	no	12	Mejoría EVA, Lesquene y consumo AINES
Richette et al. ⁷⁹	2009	Retrospectivo	85	Adant®	900	1	Suero salino	3	Mejoría de EVA
Migliore et al ⁷⁸	2009	Retrospectivo	42	Hyalubrix®	3200	2	Mepivacaína	6	Mejoría EVA
Spitzer et al. ⁸⁰	2010	Retrospectivo	312	Hylan G-F 20 ®	6000	2	Prednisona	-	-
Eyigör et al. ⁸¹	2010	Prospectivo	21	Adant®	900	3	no	6	Mejoría EVA
Atchia et al. ⁸²	2011	Retrospectivo	57	Durolane®	90000	1	Suero salino /prednisona	2	Sin diferencias con s salino
Battaglia et al. ⁸³	2013	Retrospectivo	100	Hyalubrix®	3200	3	PRP	-	Mejoría EVA
Dallari et al. ⁸⁴	2016	Retrospectivo	80	Hyalubrix®	3200	3	PRP	12	Mejoría WOMAC

2.3 PLASMA RICO EN PLAQUETAS

2.3.1 Definición

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios define el plasma rico en plaquetas como un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel basal ($150.000-350.000/\mu\text{L}$) ⁸⁵. Otros términos utilizados en la literatura para referirse a este producto son: gel de plaquetas, concentrado de plaquetas y preparado rico en factores de crecimiento. La AEMPS considera que el PRP es un medicamento de uso humano (artículo 5 de la Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre).

El concepto de incrementar las plaquetas en una solución tiene el objetivo de aumentar la presencia de factores de crecimiento en un tejido lesionado. Los factores de crecimiento tienen capacidad de síntesis proteica, actividad moduladora de la inflamación y proliferación celular y acción microbicida por ello se ha propuesto su uso en la reparación y regeneración de tejidos ⁸⁶.

2.3.2 Las plaquetas

Las plaquetas son elementos sanguíneos anucleados derivados de la fragmentación de sus células precursoras: los megacariocitos. Fueron descubiertas por Alfred Donne en 1842 ⁸⁷. La concentración normal en sangre periférica son 150 a $400 \times 10^3/\mu\text{L}$ y su vida media es de 7 a 10 días. Morfológicamente son elementos discoides biconvexos de forma elipsoide con un diámetro 2,9 a 4,2 μm y grosor de 0,6 a 1,2 μm La producción media de plaquetas es de alrededor 1×10^{11} plaquetas/ diarias ⁸⁸.

Su función principal es la hemostasia primaria, coagulación y fibrinólisis. Además de estas funciones clásicamente descritas, la plaqueta participa en la promoción de las respuestas inflamatorias e inmunitarias, mantenimiento de la integridad vascular, la cicatrización de heridas y el crecimiento y diseminación metastásica de las neoplasias ⁸⁹. Recientemente se ha reconocido su capacidad de síntesis proteica. A pesar de la ausencia de núcleo y de DNA las plaquetas poseen copias de RNAm que les permite realizar síntesis proteica como respuesta a

cambios en su ambiente ⁹⁰.

La acción celular plaquetaria se realiza gracias a las interacciones entre la membrana y el exterior. La membrana plaquetaria tiene un sistema canalicular abierto que permite la entrada a las sustancias plasmáticas en su interior y un canal de salida para los productos plaquetarios. Dicha membrana externa no funciona únicamente como barrera sino que es una estructura dinámica que sirve de contacto inicial para la detección de cambios en el endotelio vascular. La membrana externa está compuesta por glicoproteínas (GP), receptores de membrana (fosfolípidos que participan en la transmisión de estímulos) y mucopolisacáridos ⁹¹.

Existe además un segundo sistema canalicular derivado del retículo endoplasmático liso de los megacariocitos; el sistema tubular denso (STD). Su función es el almacenamiento de Ca^{2+} ⁹². El incremento de la concentración de intracelular es el evento integrador central de la activación plaquetaria. Existen dos fuentes principales de calcio para la plaqueta; el STD y los depósitos acídicos de Ca^{2+} (los lisosomas y los gránulos de secreción). El sistema de regulación plaquetaria de los niveles de calcio es un sistema complejo con agonistas específicos, que permiten a la plaqueta realizar su función fisiológica y retornar a su estado basal. El exceso de calcio en el citoplasma podría ser tóxico para la célula y conducir a la apoptosis y muerte celular ⁹³.

En el interior plaquetario nos encontramos el citoesqueleto y organelas. El citoesqueleto es el responsable de mantener la forma e integridad plaquetaria y la modificación de la misma al activarse. Mediante el anillo marginal de microtúbulos, el citoesqueleto de actina y el esqueleto de membrana de espectrina modifica la morfología plaquetaria emitiendo los pseudópodos ⁹⁴. Las plaquetas contienen en su interior gránulos de secreción, mitocondrias, un número escaso de ribosomas y más raramente retículo endoplasmático rugoso o vesículas de Golgi.

2.3.2.1 Gránulos de secreción

Una plaqueta contiene alrededor de 50 a 80 gránulos donde se almacenan sustancias prohemostáticas, procicatrizantes y activadoras de las propias plaquetas. Existen tres tipos de gránulos de secreción que se diferencian en su contenido molecular, en su morfología y en la cinética de exocitosis ⁹⁵.

Gránulos alfa:

Son los gránulos plaquetarios mayoritarios, y con mayor contenido heterogéneo. Su tamaño oscila entre los ~200–400 nm y cada plaqueta posee alrededor de unos 50-80 gránulos alfa. Su formación tiene dos vías; la síntesis endógena (tiene lugar en el aparato de golgi de los megacariocitos) y la endocitosis y pinocitosis (gracias a los receptores de membrana de las plaquetas circulantes). La composición de los gránulos alfa no es homogénea, se han descrito más de 300 tipos de proteínas agrupadas en subpoblaciones específicas que son liberadas selectivamente en respuesta a diferentes agonistas. Éstas subpoblaciones contienen factores mitógenos (PDGF), proteínas plaquetarias específicas (factor plaquetario 4, β - tromboglobulina, proteína básica), factores de coagulación (fibrinógeno, factor de von Willebrand, Factor V), proteínas adhesivas (trombospondina, fibronectina), factores de permeabilidad vascular, inhibidores proteolíticos, factores fibrinolíticos y citoquinas⁹⁶⁹⁷.

La secreción de los gránulos alfa durante la activación plaquetaria tiene lugar gracias a la fusión de los gránulos entre sí, con el sistema canalicular abierto y la membrana plasmática externa. Las proteínas SNARE representan el núcleo de esta maquinaria de fusión⁹³.

Gránulos densos:

Su nomenclatura es debida al aspecto denso que se observa en microscopia electrónica por el alto contenido de fosfato y calcio. Son un total de 3 a 8 gránulos por plaqueta y tiene un tamaño de unos ~150 nm. Contienen nucleótidos de adenina (ADP, ATP), serotonina o 5-hidroxitriptamina, calcio y fósforo, y son liberados al medio extracelular tras la activación plaquetaria, favoreciendo la agregación y la activación⁸⁶. Se ha demostrado la importancia del aumento del calcio intracelular para su activación. Esta necesidad justifica la latencia en la degranulación en comparación con los gránulos alpha⁹⁷.

Lisosomas:

Se caracterizan por su alto contenido enzimático. Su acción hidrolítica y proteolítica .

2.3.2.2 Factores de crecimiento

Los Factores de Crecimiento (FC) son polipéptidos que regulan la mitogénesis, la quimiotaxis, la diferenciación celular, el metabolismo y el fenotipo de numerosos tipos de células. El mecanismo de acción del PRP se basa en la liberación local de los factores de crecimiento naturales contenidos en las plaquetas, una vez que éstas son activadas. La estimulación celular la llevan a cabo tanto por mecanismo autocrinos como paracrinos. Se desencadena un sistema de segundos mensajeros que permiten la prolongación de su actividad aunque el factor de crecimiento ya no se encuentre en el medio ⁹⁸.

A continuación se describen los factores de crecimiento analizados en nuestro estudio;

Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF): Fue aislado por primera vez hace más de 20 años a partir de las plaquetas pero es producto también de los fibroblastos, células musculares lisas y células del tejido conectivo. Es una glicoproteína dimérica compuesta de dos cadenas. Se conocen 5 isoformas diferentes: AA, AB, BB, CC y DD. Tiene un potente efecto mitogénico y quimiotáctico en las células de origen mesenquimal. Una de las acciones más importante del PDGF es la angiogénesis, la quimiotaxis por los fibroblastos y la síntesis de colágeno. Cultivos celulares de condrocitos estimulados con PDGF han demostrado el aumento de proliferación celular y el aumento en la producción de proteoglicanos ⁹⁹.

Factor de crecimiento insulínico tipo 1, somatomedina C, o IGF-1. Es responsable de la síntesis de matriz cartilaginosa (proteoglicanos) gracias a su receptor (IGF-1r) presenta en la membrana del condrocito ¹⁰⁰. Induce la diferenciación de las células mesenquimales y en combinación con TGF β -1 se ha demostrado un efecto sinérgico ¹⁰¹. Es crucial su papel en la integridad del cartilago articular, el déficit crónico de de IGF en ratas conduce a la degeneración cartilaginosa ¹⁰². Se ha descrito además que los condrocitos osteoartríticos tienen menor capacidad de respuesta al IGF ¹⁰³.

Factor de crecimiento transformador β 1, TGF β -1: Existen tres isoformas del TGF- β , denominadas TGF- β 1, β 2 y β 3. TGF β -1 Estimula la condrogénesis (estimula la expresión de Sox9, y colágeno tipo II). Regula la maduración de los condrocitos y su estado de hipertrofia. Es capaz de inducir la producción de otros factores tales como el FC de tejido conectivo (CTGF), el FC derivado de plaquetas (PDGF), FC derivado de los fibroblastos (FGF), y FC endotelial vascular (VEGF), así como estimular su propia producción. Estudios

en animales han demostrado su eficacia en la reparación de las lesiones condrales, sin embargo se han descrito efectos adversos a nivel de membrana sinovial: proliferación, fibrosis, reclutamiento de leucocitos y formación de osteofitos¹⁰⁴²⁵.

Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF): Las funciones del VEGF son ampliamente conocidas; factor angiogénico, quimiotáctico para monocitos, y permeabilidad vascular. También se ha relacionado ampliamente con estados patológicos como son la artritis reumatoide, progresión de tumores, psoriasis, retinopatía, degeneración macular, osteoartrosis. Ludin et al¹⁰⁵ demostraron que la infiltración intraarticular de VEGF en las rodillas de ratones producía cambios OA (pérdida de proteoglicanos, calcificación del cartilago, esclerosis ósea, formación de osteofitos e hiperplasia sinovial). Tras suspender las infiltraciones, se resolvían la esclerosis subcondral y la hiperplasia sinovial¹⁰⁶.

Interleuquina $\beta 1$, IL- β 1: Es expresada por los condrocitos en respuesta al estímulo de TNF alpha. Su papel en el inicio y progresión de las enfermedades degenerativas se ha demostrado en estudios in vitro. Estimula la producción de proteasas y disminuye la síntesis de TIMP, inhibe la expresión mRNA del procolágeno (II), colágeno tipo II y IX y proteoglicanos. Estimula la síntesis de colágeno I y III. Además inhibe la proliferación del condrocito inducida por TGF- β . Y la hipertrofia de los condrocitos y la calcificación del cartilago. Induce la síntesis de prostaglandinas y NO²².

2.3.3 Clasificación de PRP

Existen múltiples sistemas de preparación de PRP. Existen presentaciones líquidas, en forma de gel o de membrana. En un esfuerzo por estandarizar estos productos, se ha propuesto clasificar los PRP en cuanto a su contenido en leucocitos y enriquecimiento de plaquetas¹⁰⁷.

Mishra et al¹⁰⁸ proponen un sistema de clasificación de las soluciones de PRP para su uso en medicina deportiva. En su clasificación tiene en cuenta la concentración de plaquetas y de leucocitos junto con el uso de activación. Establece 4 tipos de PRP dependiendo de la presencia o ausencia de leucocitos y la activación o no de PRP. En esta clasificación Mishra caracteriza la preparación respecto a la concentración basal de plaquetas. Este concepto se ha abandonado ya que la concentración depende de volumen de suero utilizado. Por ello se

prefiere el concepto de cantidad absoluta de plaquetas (Tabla 10).

Tabla 10. Clasificación de la composición de PRP de MISHRA¹⁰⁶		
	Cantidad de Leucocitos	Activación
Tipo 1	Aumentados (respecto sangre periferica)	NO
Tipo 2	Aumentados (respecto sangre periferica)	SI
Tipo 3	Mínimo o ausente	NO
Tipo 4	Mínimo o ausente	SI
	A: Plaquetas > x 5	
	B: Plaquetas < x 5	

Delong et al¹⁰⁹ ha propuesto un sistema de clasificación que permite analizar estas preparaciones en grupos más homogéneos en cuanto a su composición se refiere. El sistema de clasificación PAW (acrónimo de Platelets, Activation y White cells) basa en éstos tres componentes su clasificación (ver figura 4).

Magalon et al¹¹⁰ proponen la clasificación DEPA (Dose of injected platelets, Efficiency of production, Purify of PRP, Activation of the PRP). Tiene en cuenta la dosis inyectada de plaquetas (en número absoluto), la eficiencia de producción (porcentaje de plaquetas obtenidas de la sangre periférica), la pureza del PRP (composición relativa de plaquetas, leucocitos y glóbulos rojos), y la activación (cloruro cálcico vs trombina). Aporta a cada término una letra en función de la cuantificación del parámetro a determinar y obtiene una puntuación final. Siendo A el valor mayor y D el menor (ver tabla 11).

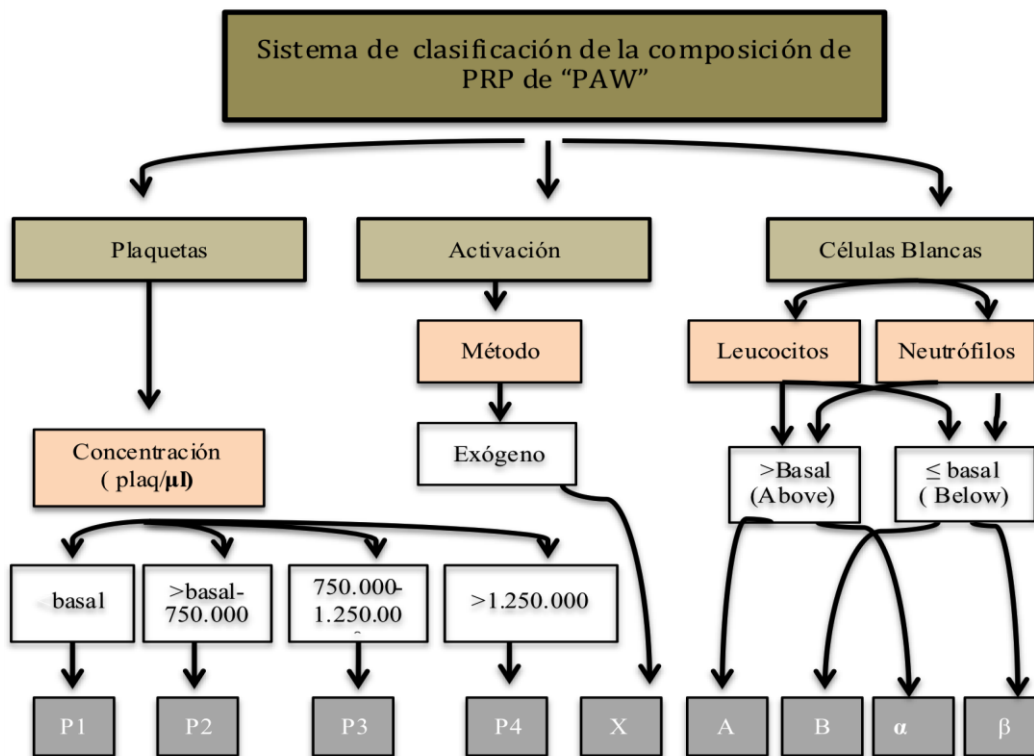


Figura 4 Sistema de clasificación de la composición de PRP de “PAW”: Platelets-Activation- White cells¹⁰⁷.

2.3.3 Sistemas de elaboración de PRP

El procedimiento básico para la obtención del PRP se caracteriza por; la extracción de sangre periférica, la centrifugación, la obtención fracción rica en plaquetas y la activación. Un vez centrifugada la sangre periférica se obtienen 3 capas en función de la densidad celular. Capa superficial (plasma), capa intermedia (leucocitos) y capa profunda (glóbulos rojos). Se selecciona la capa superficial e intermedia (según el kit de preparación) y se activa.¹¹¹

Los sistemas de preparación varían en el sistema de obtención de la fracción rica (sistema abierta vs cerrado), la velocidad de centrifugación, la cantidad de sangre requerida, la presencia / ausencia de leucocitos y la activación plaquetaria. Existen más de 20 kits comerciales diferentes que se caracterizan por velocidades de centrifugación y sistemas de activación específicos.¹¹²

2.3.4. Sistema de elaboración de PRP

2.3.4.1 Extracción de sangre periférica: Anticoagulantes

Una vez realizada la extracción sanguínea la sangre puede recolectarse en tubos con citrato dextrosa ACD o EDTA (ácido etilendiaminotetraacético). Los anticoagulantes más utilizados para las preparaciones de PRP son los basados en citrato. El anticoagulante ACD-A (citrato fosfato dextrosa) es el más usado en los bancos de sangre por su contenido en dextrosa, que ayuda a mantener el metabolismo y la viabilidad plaquetaria durante horas y el citrate que bloque el caco presente en el plasmas para evitar la agregación plaquetaria. No se han evidenciado efectos negativos con el uso de citrato sódico ya que permite el control de los niveles de pH del medio, garantizando la viabilidad plaquetaria. Sin embargo, el EDTA puede comprometer la viabilidad de la membrana plaquetaria, formando conglomerados plaquetarias y alterar su efecto clínico.^{113,114}

Tabla 11. Clasificación de la composición de PRP DEPA¹⁰⁸.

Clasificación DEPA								
Dosis Inyectada de plaquetas (billones)			Eficiencia en la producción (% recuperación plaquetas)			Pureza del PRP (% composición relativa)		
A	>5	Dosis muy alta	A	>90	Alta	A	>90	Muy puro
B	3-5	Dosis alta	B	70-90	Media	B	70-90	Puro
C	1-3	Dosis media	C	30-70	Baja	C	30-70	Heterogéneo
D	<1	Dosis bajas	D	<30	Poca	D	<30	Sangre

2.3.4.2 Centrifugación

2.3.4.2.1 Sistemas abiertos vs sistemas cerrados

Existen clásicamente dos sistemas de elaboración de PRP: sistemas abiertos y sistemas cerrados. La diferencia entre ellos se basa en el método de separación de la porción rica en plaquetas. En los sistemas abiertos se realiza una técnica de pipeteo manual en una campana de flujo laminar. Mientras que con los sistemas cerrados, se utilizan kits comerciales desachables en los que se manipulan los tubos y se pipetea con un sistema de jeringas (ver figura 5).

2.3.4.2.2 Protocolo de centrifugación

Existe una elevada variabilidad en los protocolos de centrifugación de PRP. La mayoría difieren en los tiempos de centrifugación, las velocidades, las temperaturas y los ciclos de centrifugación. Todos estos parámetros determinan el contenido celular y proteico de las soluciones. La concentración plaquetaria que se obtiene durante el proceso varia desde 5 a 9 veces la concentración en sangre periférica lo que supone un rango de $300-1900 \times 10^3/\mu l^{115}$.

Cuando hablamos de sistemas de preparación de PRP podríamos dividirlos en soluciones de PRP de doble centrifugación o centrifugación simple. La capacidad de separación se explica mediante la ley física de Stoke; la resistencia al movimiento de los cuerpos esféricos en un fluido viscoso es directamente proporcional al radio del cuerpo, a su velocidad y al coeficiente de viscosidad del medio.

Centrifugación simple:

En los sistemas de centrifugación simple la centrifugación tiene como objetivo separar la fracción hemática del plasma y las plaquetas. Se realiza a una velocidad baja para separar los componentes sanguíneos en 3 capas: capa superior de plasma, capa intermedia contiene los leucocitos y capa inferior donde se encuentran las células rojas. Se pipetea la fracción superior descartando la capa inferior hemática. Estos sistemas no obtienen una concentración tan elevada como los sistemas de doble centrifugación pero son soluciones pobres en leucocitos.

Doble centrifugación:

En los sistemas de doble centrifugación se caracterizan por realizar una hiperconcentración plaquetaria mediante dos centrifugaciones. La primera parte del proceso

es idéntica a la centrifugación simple. Una vez finalizada se realiza una segunda centrifugación a alta velocidad que tiene como objetivo separar las plaquetas del plasma. Se obtiene la fracción de PRP (plasma rico en plaquetas) y una fracción PPP (Plasma pobre en plaquetas) que se desecha.

En la literatura existe controversia sobre cual es el sistema de prepración ideal de PRP. Es por ello el creciente interés en la protocolización del procesamiento para determinar aquel procedimiento que obtenga los resultados biológicos más favorables.

El aumento de la velocidad de rotación permite el aumento de concentración plaquetaria. Sin embargo, éste aumento no siempre asegura una alta concentración de factores de crecimiento en el producto final. Dugrillon et al demuestran que las fuerzas de centrifugación muy elevadas pueden activar las plaquetas, que éstas se degranulen y los factores de crecimiento se liberan en el sobrenadante disminuyendo la riqueza de factores en la solución ¹¹⁶.

1- EXTRACCIÓN DE SANGRE PERIFÉRICA 75 ml



2. CENTRIFUGACIÓN – PIPETEO – ACTIVACIÓN



Figura 5: Pasos en la prepración de PRP

Pérez et al¹¹⁷ estudiaron, usando un sistema abierto de preparación, los aspectos relevantes sobre la centrifugación para la obtención de resultados reproducibles y de calidad en la preparación de PRP. Relacionan la velocidad de centrifugación y el tiempo con la eficiencia de recaptación de plaquetas. Tienen en cuenta en el producto final la viabilidad plaquetaria y la concentración de células blancas. El procesamiento de 3.5 ml de sangre a una velocidad de 100g durante 10 minutos (1era centrifugación) y 400 g durante 10 minutos (segunda centrifugación) desechando 2/3 del plasma remanente, obtienen un 70-80% de recaptación plaquetaria (una concentración 5 veces mayor que la basal). Los autores concluyen que las velocidades de centrifugación bajas favorecen la separación plaquetaria manteniendo su viabilidad.

Amable et al¹¹⁸ estudia la influencia de la temperatura, el tiempo y la velocidad de centrifugación en la obtención de factores de crecimiento y plaquetas. Concluye que la temperatura no influye en tiempos de centrifugación cortos. Determina que el procedimiento ideal es la doble centrifugación (1era centrifugación 300g x 5 minutos, 2ª centrifugación 700g x 17 minutos) ya que obtiene una tasa de recuperación plaquetaria del 46.9 % al 69.5% (5.4-7.3 aumento concentración plasmática) con un índice alto de pureza (<0.3% de leucocitos). En este caso no estudiaban la viabilidad plaquetaria (ver tabla 12, ver figura 6).

Tabla 12: Comparación de la eficiencia de recuperación de plasma, plaquetas y células blancas tras la primera centrifugación¹¹³

	Recovery efficiencies (%) (\pm SD)			WBC composition (\pm SD)		
	Plasma	Platelets	WBC	Lymphocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	Monocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	Granulocytes ($10^3/\text{mm}^3$)
Blood	—	—	—	1.72 ± 0.64	0.31 ± 0.14	4.01 ± 1.71
10 min	66.6 ± 4.5	79.0 ± 7.8	8.7 ± 3.7	0.71 ± 0.34	0.062 ± 0.05	0.32 ± 0.15
6 min	43.9 ± 6.2	72.3 ± 2.9	26.6 ± 11.4	3.18 ± 0.77	0.47 ± 0.34	1.20 ± 0.43

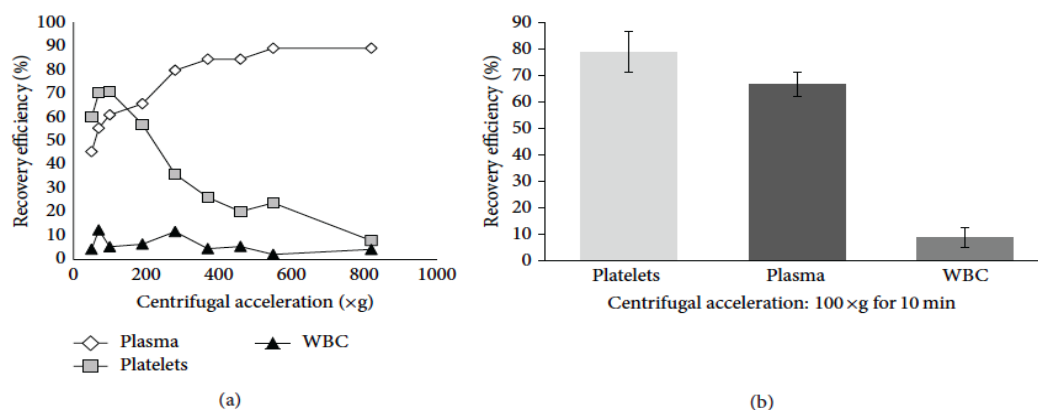
100g durante 10 minutos : Volumen de sangre periférica: 3.5ml.

Dando un paso más en el estudio de la concentración ideal Oh et al¹¹⁹ analizan 5 preparaciones diferentes en 14 sujetos sanos; 3 sistemas cerrados (Arthrex ACP, Biomet GPS, and Prodizen Prosys) y 2 sistemas abiertos (centrifugación única 900g durante 5

minutos y 1500g durante 15 minutos. Encuentran que las preparaciones de doble centrifugación obtienen concentraciones de plaquetas y leucocitos mayores que las preparaciones de una única centrifugación. Además observan una cinética de liberación diferente según el factor que analizan. Por un lado encuentran que los sistemas de doble centrifugación obtienen soluciones de PRP con altas concentraciones en VEGF y PDGF. Mientras que las centrifugaciones simples tienen concentraciones mayores de GFG y FGF. Los autores sugieren que el clínico debe conocer los sistemas de preparación y seleccionar el método adecuado pensando en las características biomoleculares de la solución y la indicación clínica.

Wenjing et al¹²⁰ en su estudio correlaciona la velocidad de centrifugación con la concentración final celular y de factores de crecimiento. Concluye que las velocidades de centrifugación idóneas para la mayor concentración de plaquetas y factores es 160 g x 10 minutos (primera centrifugación) y 250 g durante 15 minutos más.

No queda definida en la literatura la concentración ideal plaquetaria que debe estar presente en las soluciones de PRP. Tradicionalmente los estudios han demostrado que concentraciones bajas de plaquetas son ineficaces sin embargo las concentraciones muy altas tienen un efecto inhibitorio. En las publicaciones más recientes se está dando prioridad al estudio de la caracterización de las soluciones y a la protocolización del procesamiento de PRP con el objetivo de optimizar la solución indicación- tejido específica¹²¹.



a) aceleración centrífuga de 50 a 820 g durante 10 minutos n=1; (b) aceleración centrífuga a 100g durante 10 minutos n=20.

Figura 6. Eficiencia de recuperación de plasma, plaquetas y células blancas después de la primera centrifugación¹¹³.

2.3.4.3 Pipeteo

2.3.4.3.1 Capa leucocitaria vs capa plasmática

Cuando nos centramos en el pipeteo de la solución centrifugada podemos dividir los sistemas según la zona de aislamiento de las plaquetas. Los sistemas de pipeteo que se basan en el plasma se centran en obtener la capa superficial obviando la capa leucocitaria y los eritrocitos. Los sistemas de pipeteo que se centran en la capa leucocitaria (buffy coat), buscan precisamente el pipeteo de la capa blanca (zona de transición entre hematíes, leucocitos y plaquetas). Estos sistemas obtienen soluciones mucho más ricas en plaquetas pero también en hematíes y leucocitos (ver figura 7)¹⁰⁹.

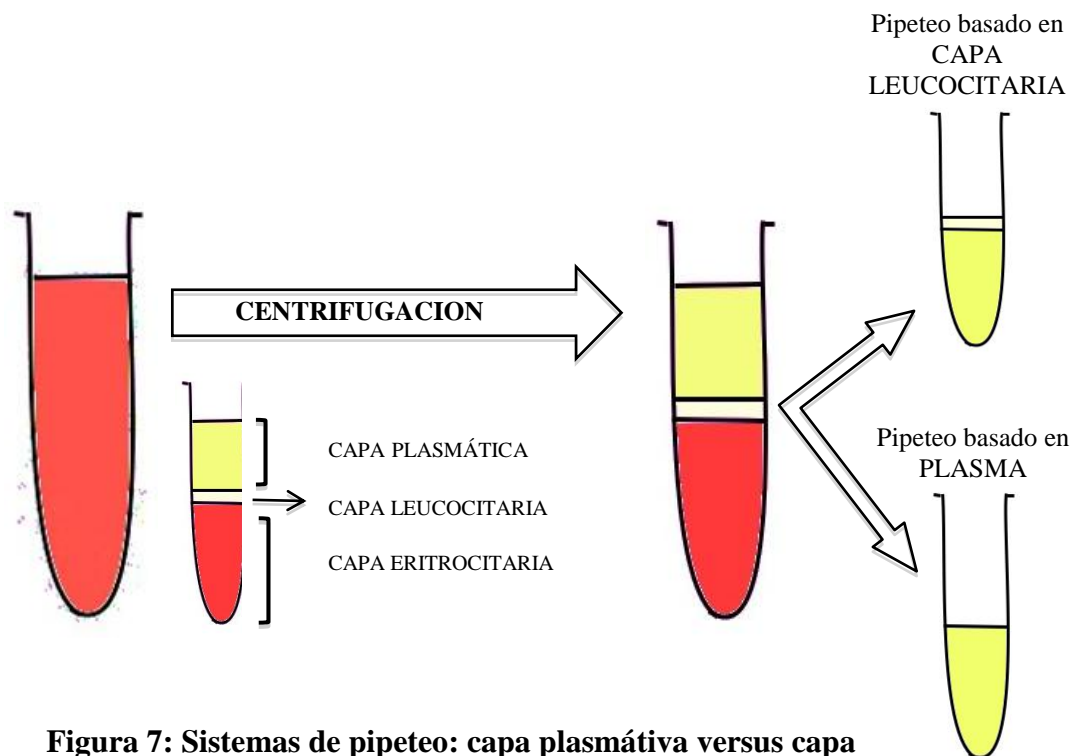


Figura 7: Sistemas de pipeteo: capa plasmática versus capa leucocitaria

2.3.4.3.2 Leucocitos vs no leucocitos:

La presencia de leucocitos en las preparaciones de PRP es fruto de discusión en la literatura. Existe gran variabilidad en la concentración de leucocitos presentes (varían de -3.9 veces respecto sangre periférica a 4 veces enriquecida). Se usan mayoritariamente en tejido

óseo, piel y cartílago. Al seleccionar el tipo de PRP se debe tener en cuenta los beneficios/desventajas potenciales de las soluciones ricas en leucocitos.

Los leucocitos son células que desarrollan un papel crucial en la recaptación celular. Al igual que las plaquetas, los macrófagos son encargados de secretar factores de crecimiento importantes incluyendo el TGF-B1, PDGF, Factor de endotelio vascular, TGF-A, bFGF¹²². Se ha demostrado especialmente su relación con el factor VEGF¹²³. Los linfocitos, la segunda población leucocitaria mayoritaria, produce factores de crecimiento y modulan la actividad de los fibroblastos promocionando la cicatrización de heridas ¹²⁴.

Dohle et al¹²⁵ evaluaron los efectos de las soluciones ricas en leucocitos en la cicatrización de heridas y demostraron una influencia positiva en la angiogénesis a través de los procesos inflamatorios.

Leucocitos : proteinasas y especies reactivas de oxígeno:

Los leucocitos son responsables de la secreción de proteínas responsables de la inflamación y de los procesos catabólicos; las proteinasas. La excesiva presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS) liberada por los neutrófilos crean un ambiente pro inflamatorio que dificulta la reparación tisular. Se ha asociado su presencia con el aumento de la apoptosis y el descenso de la proliferación ¹²⁴.

Leucocitos: efecto microbida

Los neutrófilos tienen un papel crucial en la defensa del organismo su papel antimicrobida ha sido otro argumento a favor de estas soluciones. D'asta et al ¹²⁶ hace una revisión sistemática sobre la contribución de los leucocitos al papel antimicrobida de las soluciones del PRP. Describe únicamente 4 estudios donde comparan los efectos antibacterianos de las soluciones según la presencia o no de leucocitos. Los autores evidenciaban efectos bacteriostáticos temporales independientes de la presencia o no de leucocitos. Algunos tipos bacterianos reaccionaban de manera diferente a las soluciones L-PRP; *Staphylococcus epidermidis* meticilina sensible requería la presencia de leucocitos, y *Pseudomonas* spp tenía efecto dosis-dependiente. Sin embargo, su conclusión es que los efectos temporales bacteriostáticos estaban relacionadas con el plasma y sus componentes plaquetarios más que por la presencia de leucocitos.

Existen también resultados controvertidos respecto al papel de la activación plaquetaria y el efecto antimicrobiano. Bunouf et al ¹²⁷ defienden que la activación con cloruro cálcico disminuye la actividad de algunas cepas bacterianas. Mientras que Wu et al ⁶⁵ se inclinan por la no activación. Encuentra un menor efecto antimicrobiano contra E Coli, P aeruginosa y K pneumoniae en las preparaciones activadas con trombina en comparación con la soluciones no activadas. Los autores razonan dichos resultados por el consumo del complemento en la cascada de la coagulación.

Algunos autores analizan las diferencias clínicas en el uso de soluciones rica o pobres en leucocitos según el tejido a tratar. Yin et al ^{128,120} en su meta-análisis encuentran mejores resultados funcionales con el uso de soluciones pobres en leucocitos en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla. Zhou et al ¹²⁹ estudian la influencia de estas soluciones en las tendinopatías y concluyen que en las lesiones agudas tendinosas L-PRP (pobre en leucocitos) podría ser una opción adecuada por su poder antibacteriano, mientras que en lesiones crónicas P-PRPv (rica en leucocitos) presentan mejores resultados dado su poder anabólico.

Con todos estos argumentos la obtención de soluciones ricas o pobres en leucocitos sigue en discusión. La efectividad de la solución del PRP se debe atribuir al óptimo balance entre los efectos anabólicos de los factores de crecimiento y los efectos catabólicos de las citoquinas. Para obtener una regeneración tisular debe establecerse el rango ideal de plaquetas/leucocitos tejido específico y tener en cuenta el tejido diana ¹³⁰.

2.3.4.4 Activación plaquetaria

Las plaquetas se encuentran en el torrente circulatorio en estado no activo. Al recibir un estímulo físico, químico o combinación de ambos produce que las proteínas de membranas inicien su activación. La interacción con otros tejidos y con otras plaquetas tiene lugar gracias a su cambio morfológico producido por el citoesqueleto ⁹³. Tras desencadenarse la interacción de las proteínas SNARE e iniciarse la cascada de calcio, los gránulos α los gránulos densos y lisosomas se activan o degranulan. Es decir, se produce una fusión de los gránulos con la membrana y la exocitosis de su contenido. Los factores de crecimiento liberados inician y modulan los procesos de reparación tisular gracias a la quimiotaxis, neovascularización, proliferación y diferenciación tisular y el depósito de matriz extracelular ¹³¹.

Los factores que activan a las plaquetas incluyen la trombina, colágeno, fibronectina, laminina, epinefrina, fibronectina, laminana, adenosina difosfato o contacto con superficies cargadas negativamente.

La trombina, también conocida como factor IIa, es una serinproteasa que convierte el fibrinógeno en monómeros de fibrina teniendo un rol fundamental en la cascada de la coagulación. La aplicación de trombina de origen bovino sobre las heridas quirúrgicas puede producir respuestas autoinmunes cruzadas con creación de anticuerpos reactivos contra la trombina autóloga, protombina y factor V. Algunos autores se muestran contrarios al uso de trombina como activador dado el riesgo de la producción de anticuerpos contra los factores de coagulación. Por ello consideran adecuado el uso de otros activadores como el cloruro cálcico o la activación endógena ¹³².

2.3.5 Aspectos legales

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó en 2013 una Resolución en la que se establecía la clasificación del uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados, como medicamento de uso humano para atender necesidades especiales. Sin embargo no es considerado como un medicamento de producción industrial ni se incluye dentro de las terapias avanzadas ¹³³.

La Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano ¹³⁴ y la Ley 29/2006 ¹³⁵, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios definen medicamento de uso humano como “toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico”.

Junto a esta resolución, se publicó un informe sobre el uso de plasma rico en plaquetas (PRP). El objetivo de ambos fue establecer el marco de uso del PRP en España, así como las obligaciones que deben respetar sus fabricantes y la información mínima que deben recibir los pacientes a quienes se les aplique.

La AEMPS diferencia entre el uso de técnicas abiertas y cerradas. Determina que en caso de uso de técnica abierta deberá ser evaluado desde el punto de vista de calidad por parte de las autoridades competentes, las cuales deberán verificar la adecuación de las instalaciones y de las actividades de producción y de control de calidad efectuadas, tomando como referencia lo establecido en las Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea. La reponsabilidad de acreditación e inspección es de la Comunidades Autónomas. Los productos utilizados en la realización de esta técnica que tengan la consideración de productos sanitarios, como por ejemplo productos para la transferencia de plasma, deberán disponer de marcado CE.

La AEMPS informa que con el uso de técnicas cerradas no es necesario acreditar otro tipo de garantías relacionas con la producción del plasma. Se exige cumplir con el protocolo de elaboración determinado por el kit y con los requisitos de personal, instalaciones y contar con los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) de higiene y vestimenta del personal, de limpieza y desinfección de las instalaciones, y los PNT relativos al procedimiento de elaboración del PRP y del sistema de eliminación de residuos, con registros de todas las actividades realizadas.

En el manjo de los productos derivados de la sangre existe el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas. Por ello la AEMPS informa que “el médico prescriptor de un producto de estas características tiene que adoptar las medidas precisas de control, vigilancia y trazabilidad que impidan la transmisión de enfermedades infecciosas. El propio artículo 5 de la Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre, enmarca este tipo de usos de acuerdo con la prescripción de un facultativo reconocido, para un paciente individual y bajo su responsabilidad personal directa”.

Por ello recomiendan seguir las directrices genéricas recogidas en el capítulo 29 de la 3ª edición de la Guía del Consejo de Europa sobre Calidad y Seguridad de Tejidos y Células para aplicación humana. El objetivo es asegurar la calidad, trazabilidad del producto, garantizar la seguridad del personal que manipula productos biológicos y la defensa del propio facultative responsable.

2.3.6 Evidencia científica

2.3.6.1 Estudios in vitro

El efecto del uso del plasma rico en plaqueta en estudios in vitro son el objetivo de múltiples investigaciones pre-clínicas. En la tabla 13 se presenta un resumen de los principales estudios in vitro realizados con cultivo de condrocitos PRP. Resumimos a continuación los efectos del PRP en los condrocitos, en la producción de matriz extracelular, en la modulación de la inflamación y su efecto analgésico.

Efecto del PRP en sinoviocitos:

El papel de la membrana sinovial en la fisiopatología de la OA determina la cronicidad de la enfermedad. Es la responsable de la secreción de citocinas y proteasas que cronifican el proceso inflamatorio degenerativo¹². Browning et al¹³⁶ estudian el efecto del plasma pobre en plaquetas (PPP), phosphate-buffered saline (PBS), LR-PRP plasma rico en leucocitos y plasma pobre en leucocitos (LP-PRP) sobre los sinoviocitos fibroblasto-like (FLS). Concluyen que el uso de soluciones ricas en leucocitos aumentan la respuesta inflamatoria celular.

Braun et al¹³⁷ cuantifican la concentración de citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10) y proinflamatorias (IL-1b, IL-6, IFN-g, and TNF-a), la muerte celular sinovial y la activación del sinoviocito con soluciones LR-PRP, LP-PRP, red blood cell (RBC) y PPP. Encuentran aumento de las concentraciones de citoquinas anti y proinflamatorias en las soluciones estimuladas con LR-PRP y LP-PRP, siendo más marcado el aumento de las citoquinas antiinflamatorias en LP-PRP. Destacan unos índices de mortalidad celular mayores en los cultivos tratados con RBC. Con estos resultados los autores concluyen que las células blancas y los eritrocitos producen una activación celular de los sinoviocitos, secreción de factores inflamatorios y muerte celular de los fibroblastos like.

Efecto del PRP en los condrocitos: proliferación celular.

Muraglia et al¹³⁸, presenta un estudio donde demuestra el efecto estimulante del plasma rico en plaquetas en cultivos de condrocitos de personas mayores. Somete a los condrocitos a la estimulación con suero fetal de ternero y con PRP. Obteniendo únicamente efecto estimulante con el PRP. Dregnt et al¹³⁹, Gaissmaier et al¹⁴⁰, Yang et al¹⁴¹, Kaps et al¹⁴² observan que el índice de proliferación celular aumenta. Pero de manera paradójica evidencian una inhibición en la expresión de los marcadores de condrogénesis. Park et al¹⁴³, subrayan en sus estudios el punto clave: la regulación tiempo dependiente y el efecto dosis dependiente. En sus investigaciones, estimulaban con diferentes concentraciones de PRP (0.1,1,5,10 y 20%) comprobando que el efecto tisular es dosis dependiente. Spreafico et al¹⁴⁴ siguiendo con la idea de Park estudió la liberación de PRP a diferentes concentraciones, determinando que la concentración óptima de PRP necesaria para la aumentar la proliferación de los condrocitos era del 5%. Gaissmaier et al¹⁴⁰, comprobó que la estimulación con concentraciones mayores al 10% no producían aumento de la proliferación. Por ello, estos autores concluyen que la estimulación in vitro de cultivos de condrocitos con PRP produce un aumento de su proliferación pero con un componente dosis dependiente.

Efecto de los PRP en la producción de matriz extracelular:

En el mantenimiento de la homeostasis del cartílago son vitales las interacciones y la producción de los componentes de la matriz extracelular. Akeda et al¹⁴⁵ documentan que el tratamiento con PRP aumenta la síntesis de Col II y de PG en mayor cuantía que si se trata con plasma pobre en plaquetas (PPP) o suero fetal bovino (SFB). Wu et al¹⁴⁶ diseñan un modelo de matriz 3D para el cultivo de condrocitos. En dicha matriz el PRP aumenta los receptores de integrina $\alpha 1\beta 1$ y CD 44, y la producción de colágeno tipo II y prostaglandinas. Yin et al¹⁴¹, informan gracias a sus estudios que sobre el uso de PRP que éste aumenta la secreción de una matriz extracelular densa, permitiendo la integración de una matriz de agarosa en muestras de cartílago. Pereira et al¹⁴⁷ estudia la duración del efecto del PRP y concluye que el efecto del PRP es limitado en el tiempo. Inicialmente se estabiliza la secreción de col tipo II y PG pero este efecto disminuye a partir de las 20 duplicaciones del ratio matriz /células. Siguiendo esta línea de efecto tiempo-dependiente Spreafico et al¹⁴⁴ registran un pico de secreción de prostaglandinas tras

48 horas de estimulación con PRP que descende a los 9 días manteniéndose a niveles altos de secreción hasta los 20 días postestimulación.

Todos estos estudios demuestran que la estimulación con PRP produce un aumento de producción de matriz extracelular con efecto tiempo dependiente.

Efecto de los PRP en la modulación de la inflamación en condrocitos osteoartríticos (OA).

Pereira et al ¹⁴⁷ demuestran que el lisado plaquetario mejora la respuesta inflamatoria inicial ya que regula a los principales actores de la cascada de la inflamación; el factor nuclear kappa b (NF-kB) y la ciclooxygenasa-2 (COX-2); Van Buul et al¹⁴⁸ y Bendinelli et al¹⁴⁹ confirman que la regulación de las vías inflamatorias son solo reguladas por la IL-1 β , y HGF; factores presentes en el PRP. Wu et al¹⁴⁶ estudian el efecto del PPR en su modelo 3D, determinando que el PRP contrarresta la cascada inflamatoria, ya que inhibe la expresión génica de IL-1 β , COX-2 y MMP-2.

Efecto del PRP como analgésico:

Lee et al¹⁵⁰ muestran en su publicación que el uso de PRP en cultivo de condrocitos/hidrogel aumenta la síntesis de mRNA del receptor cannabinoide CB1 y CB2; receptores responsables de los efectos anagésicos y antiinflamatorios.

Tabla 13: Estudios in vitro con soluciones de PRP

Efecto de los PRP en los condrocitos		
Publicación	Solución de PRP	Resultados
Muraglia et al ¹³⁸	Concentración plaquetas: 10 x10 ⁶ /l Activación: no Leucocitos: -	Aumenta la proliferación celular incluso en condrocitos de pacientes mayores en comparación con FCS
Drengk et al ¹³⁹	Concentración plaquetas: - Activación: CaCl2 Leucocitos: no	Aumento de la proliferación de condrocitos, pero inhibición de la expresión de los marcadores de condrogénesis
Gaissmaier et al ¹⁴⁰	Concentración plaquetas: - Activación: trombina+CaCl2 Leucocitos: -	Aumento dosis-respuesta (se estabilizaba con soluciones al 10%)Inhibición de los marcadores de expresión condrogénicos en

cultivos monocapa y 3D-		
Yang et al ¹⁴¹	Concentración plaquetas:- Activación: congelación y descongelación Leucocitos: no	Aumento de la proliferación de condrocitos con 1%PS Aumento de GAG pero inhibición de la expresión de GAG
Park et al ¹⁴³	Concentración plaquetas: 6–10x 10 ⁶ /l Activación: no Leucocitos: -	Aumento de la proliferación de condrocitos con una relación dosis dependientes (5,10,20 % PRP) manteniéndose hasta 4 días. Mantenimiento del fenotipo condrogénico Aumento tiempo dependiente en la expresión de factores angiogénicos y antiangiogénicos (VEGF, ChM-I)
Spreafico et al ¹⁴⁴	Concentración plaquetas: 1.460 x 10 ³ /l Activación: Ca-gluconato Leucocitos: -	5% Prpr óptimo para el aumento de la proliferación. Aumento de la concentración de PRP no inducía mayor proliferación. Aumento de producción de Col II y PG disminuyendo a partir del 2º día.
Hildner et al ¹⁵¹	Concentración plaquetas:- Activación:- Leucocitos:-	Aumenta la proliferación Mejor potencial de rediferenciación que las células en medio FCS.
Cavallo et al ¹⁵²	Concentración plaquetas: PPP: 4000 x10 ³ /l P-PRP: 194.000 L-PRP:929.000 Activación: - Leucocitos: L-PRP 5500mm3	P-PRP aumenta más la proliferación celular. Aumento col II y agrecano. No hay efecto dosis-respuesta en expresión genética. L-PRP aumenta vías catabólicas y secreción de citoquinas
Efecto de los PRP en la producción de matriz extracelular		
Akeda et al ¹⁴⁵	Concentración plaquetas: 1.399 ± 174 x10 ³ /ml Activación: trombina+CaCl2 Leucocitos: -	Fenotipo celular estable. Aumento en la proliferación celular y en la expresión de Col II, síntesis de PG en comparación con PPP o SFB

Wu et al ¹⁴⁶	Concentración plaquetas:- Activación: Trombina Leucocitos: -	Aumento en la proliferación de condrocitos dosis dependiente en una matriz 3D de un modelo artrítico. Restauración de col II, PG, integrina. Expresión de CD44 inhibida por IL-1 y TNF- α Inhibición de la expresión génica IL-1, COX-2 y MMP-2
Yin et al ¹⁴¹	Concentración plaquetas: 2.604 \pm 602 x10 ³ /ml Activación: - Leucocitos: no	Aumenta la proliferación y el depósito de matriz extracelular en el área de integración entre el gel de agarosa y las muestras de cartílago. Mayor fuerza de integración.
Pereira et al ¹⁴⁷	Concentración plaquetas: 1- 9 10 ⁷ /ml Activación: congelación y descongelación Leucocitos: -	Aumento de la proliferación celular. Mantenimiento del fenotipo condrogénico pero disminución con el tiempo. Mejora inicial de la respuesta inflamatoria seguida de su resolución
Saito et al ¹⁵³	Concentración plaquetas: 1.081 \pm 1509x10 ⁴ /l Activación: trombina+CaCl ₂ Leucocitos: no	Aumento de GAG
Efecto de los PRP en condrocitos osteoartríticos		
Van Buul et al ¹⁴⁸	Concentración plaquetas: 845.3 x10 ⁶ /ml Activación: CaCl ₂ Leucocitos: presente	Normalización de colágeno tipo II, agregando, ADAMTS4, MMP13 y PTGS2, expresión alterada por IL-1 β Sin influencia en el contenido GAG.
Bendinelli et al ¹⁴⁹	Concentración plaquetas: 1.850 \pm 320 9 10 ⁶ /ml Activación: Trombina+CaCl ₂ Leucocitos: presente	Comprobación efecto antinflamatorio: Inhibición de la transactivación NF-KB a través de HGF, IL4, y TNF- α , inhibición quimiotaxis monotipo-tipo
Pettersson et al ¹⁵⁴	Concentración plaquetas:- Activación: -	No encuentran beneficios en los cultivos de condrocitos en términos de deposición

Leucocitos: -		de proteoglicanos y características histológicas en seguimiento a 16 semanas
Efecto de los PRP como analgésico		
Lee et al ¹⁵⁰	Concentración plaquetas:- Activación: - Leucocitos: no	Aumento de la proliferación de condrocitos, tiempo dependiente. Mejora de la maduración de los condrocitos en gel. Aumento de la expresión mRNA en CB1 y CB2
PPP; plasma pobre en plaquetas		
FSB: Suero fetal bovino		

2.3.6.2 Estudios in vivo

2.3.6.2.1 Estudios pre-clínicos

Respecto a los estudios in vivo preclínicos (ver resumen tabla 14). Guner et al ¹⁵⁵ no encuentran beneficio inmediato (2 semanas tras la lesión articular en ratas). Mifune et al ¹⁵⁶ encuentran en un modelo murino, induciendo la lesión con la inyección de monosodio iodoacetato, que el PRP no tenía un efecto por sí mismo. Pero describen que el uso de PRP aumentaba el efecto reparador de las MDSCS (células derivadas de músculo) con una mejora en la apariencia histológica y aumento de las células que producen colágeno tipo II, y disminución de la apoptosis de los condrocitos a las 4 semanas (este efecto se perdía a las 12 semanas). Kwon et al ¹⁵⁷ confirma el efecto beneficioso del PRP en un modelo de rata que inducen su OA con collagenasa. Concluye que las inyecciones articulares influyen de manera positiva en la regeneración cartilaginosa en todos los casos de OA severa con un efecto mayor en los casos moderados de OA. Saito et al ¹⁵³, con su modelo en rata, comprueba el efecto de las microesferas de hidrogel impregnadas con PRP, demostrando la supresión de la evolución histológica y morfológica de la OA. Finalmente Carmona et al ¹⁵⁸ en su estudio realizado en caballos demuestra la mejora de la cojera y del derrame articular, dicha mejoría era más marcada dentro de los primeros 2 meses tras el tratamiento (ver tabla 14).

Tabla 14: Estudios in vivo preclínicos con soluciones de PRP

Publicación	Animal	Tipos de lesión	Características del PRP	Protocolo	Efectos PRP
Mifune et al ¹⁵⁶	Ratas N:36	OA	Recuento plaquetario: 230 x 10 ⁴ /ml Activación: trombina:CaCL ₂ Leucocitos: -	1 iny (30 µl)	Promoción col II Supresión de la apoptosis de condrocitos (solo cuando se junatn con MDSCs) a las 4 semanas. A las 12 semanas: pérdida efecto
Guner et al ¹⁵⁵	Ratas N:20	OA	Recuento plaquetario: - Activación: trombina:CaCL ₂ Leucocitos:-	3 iny semananales (50 µl)	NO efectos en la reparación de cartílago a corto plazo (2 semanas)
Kwon et al ¹⁵⁷	Ratas N:21	OA	Recuento plaquetario: 2664 ± 970 x 10 ³ /l Activación: - Leucocitos: -	1 iny (0.3ml)	Regeneración de cartílago en todas las OA en 4 semanas, sobretudo en OA moderada.
Saito et al ¹⁵³	Conejos N: 33	OA	Recuento plaquetario: 1,081 ± 150 x10 ⁴ /l Activación: - Leucocitos: no	2 iny en 4 semanas y a las 7 semanas (100µl)	Supresión de la progresión histológica y morfológica uso de esferas de microgel impregnadas con PRP.

Carmona et al ¹⁵⁸	Caballos N:4	OA	Recuento plaquetario: 250 ± 71.8 x 10 ⁶ /ml Activación: CaCl ₂ Leucocitos: presentes	3 iny cada 2 semanas (10-20 ml)	Disminución de la cojera y del derrame articular (parámetros del líquido sinovial normales). Marcada mejoría a los 2 meses que se mantenía hasta los 8 meses.
---------------------------------	-----------------	----	---	------------------------------------	--

2.3.6.2.2 Estudios clínicos

En el 2012 se publicó el primer estudio propectivo no controlado sobre el uso de PRP en coxartrosis. Sánchez et al¹⁵⁹ presenta un estudio de 40 pacientes con un seguimiento de 6 meses a los que se les realiza 3 infiltraciones cada 1-2 semanas de PRP. Utilizan en su estudio kit PRGF®, Endoret (centrifugación simple 580 g durante 8 minutos). El autor concluye que el PRP es un tratamiento eficaz, y seguro para el tratamiento de la coxartrosis (ver tabla 15).

Battaglia et al⁸³ realizan el primer ensayo clínico valorando la seguridad y la eficacia del PRP en paciente con OA en comparación con HA. Incluyen un total de 96 pacientes e infiltran 5 ml de PRP o AH (Haylubrix) en 3 ocasiones con un intervalo de 2 semanas entre ellas con un seguimiento de 12 meses. Los autores realizan un protocolo de doble centrifugación (1er 1800 rpm durante 15 minutos, y 3500 rpm durante 10 minutos) y congelan las muestras a -30°C. Para su administración activan la preparación con cloruro cálcio. Al analizar la soluciones de PRP consiguen un aumento del 600% respecto a la concentración basal (una media de 6-8 millones de plaquetas), con una media de 8300 leucocitos/ml y sin eritrocitos. En sus resultados observan una disminución de la escala EVA sobretudo en paciente con mayor grado degenerativo y afirman que la evolución del EVA viene condicionada por el grado artrósico. Respecto al consumo de AINES evidencian un descenso drástico durante el primer mes en los pacientes del grupo PRP que se recupera a lo largo del tiempo. Los autores concluyen que el tratamiento con PRP es seguro y tan eficaz (mejoría funcional y dolor) como las inyecciones de AH.

Di sante et al¹⁶⁰, realizan un ensayo clínico con un total de 43 pacientes (3 inyecciones semanales) utilizando kit comercial (Regen Kit®) de doble centrifugación (3100 rpm durante 9 minutos en dos ocasiones). El autor encuentra únicamente buenos resultados a corto plazo (4 semanas) con el tratamiento de PRP, mientras que los resultados clínicos y funcionales con AH se mantienen en el tiempo.

Dallari et al⁸⁴ hace un ensayo clínico en pacientes con coxartrosis reclutando un total de 111 pacientes divididos en tres grupos de tratamiento: AH (31), AH+PRP (36) y PRP (44). Tras 3 infiltraciones (1 semanal) y seguimiento de 12 meses concluye que el tratamiento con PRP tiene mejores resultados tanto en escalas de EVA como WOMAC en seguimiento a 2 meses y 6 meses. Encuentran correlación entre la respuesta clínica con el grado de artrosis y al analizar las IL y factores de

crecimiento correlacionan la escala EVA con los valores de IL-10.

Doria et al¹⁶¹ presentan un ensayo clínico doble ciego randomizado con un total de 80 pacientes. Selecciona únicamente pacientes con grados iniciales de coxartrosis (Grados 1 y 2 de Kellgren Lawrence). Utilizan un sistema de doble centrifugación (1480 rpm 6 minutos, y 3400 rpm 15 minutos) y realizan 3 infiltraciones semanales. Los autores encuentran mejoría a los 6 y 12 meses en el EVA y WOMAC pero estos resultados no son superiores al AH.

Ye et al¹⁶², realiza una metaanálisis sobre la eficacia del AH comparado con PRP en artrosis de cadera. Incluye en su análisis 4 ensayos clínicos, en los que encuentra una reducción significativa de EVA a los 2 meses respecto AH. Sin embargo, no encuentra diferencias en las escalas de WOMAC y HHS. En ninguno de estos estudios se documentaron efectos secundarios graves, únicamente describen molestias en la zona de punción y molestias a nivel de la zona de venopunción de la extracción sanguínea.

Tabla 15: Estudios clínicos con soluciones de PRP

Publicación	Tipo estudio	N	AH	Protocolo	Dosis y recuento plaquetario	Leuco- citos	Activación	Seguimiento	Resultados
Sanchez et al ¹⁵⁹	Prospectivo no controlado	40 PRP	-	3iny semanales Simple Centrifugación 580 g 8 min	8 ml PRP	NO	Cloruro cálcico	8 meses	Reducción significativa del dolor y mejoría funcional
Battaglia et al ⁸³	Ensayo clínico	96	Hyalubrix ®1550 Da	3 iny semanales Doble centrifugación 1800rpm-15min 3800rpm-10 min	5 ml PRP 6-8 x 10 ³ plaquetas Aumento del 600 %	SI	Cloruro cálcico	12 meses	Mejoría clínica, pero empoeramiento gradual a lo largo de un año. Descenso drástico de consumo de aines al mes. No hay diferencias en escalas funcionales
Di sante et al ¹⁶⁰	Ensayo clínico	43	HA 1000- 1900KDA	3 iny 1 semanal Regen Kit® Doble centrifugación 3100rpm-9min 3100rpm-9min	3ml PRP Aumento 100-150%	-	-	4 meses	Mejoría clínica en el primer mes. Mejores resultados a largo plazo en el grupo de HA.

Dallari et al ⁸⁴	Ensayo clínico	Total:11 PRP 44 HA 31 PRP+A H 36	Hyalubrix®1550 Da	3 inyecciones semanal Doble centrifugación 1480rpm -6min 3400 rpm-15min	1	5 ml PRP 2 ml AH 7 ml PRP+AH	-	Cloruro cálcico (1 ml)	12 meses	Relación entre valores de IL-10 y EVA. Correlación parcial evolutiva con grado de artrosis. No presenta mejoría adicional PRP+AH. Mejoría a los 2 meses y a 6 meses en WOMAC y EVA grupo PRP
Doria et al ¹⁶¹	Ensayo clínico doble ciego	80 PRP (40) AH (40)	Hyalubrix®1550 Da	3 inyecciones semanal Doble centrifugación 1480 rpmm- 6 min 3400 rpm 15 min	1	5ml PRP	-	-	12 meses	Mejora WOMAC y VAS a los 6 y 12 meses pero no tiene mejores resultados de AH

3. Justificación

La osteoartritis (OA) de cadera es el proceso en que se produce la destrucción progresiva del cartílago provocando un adelgazamiento y desgaste de la superficie articular, resultando un cuadro clínico de dolor y limitación del movimiento ¹. La OA se encuentra entre las 10 principales causas de discapacidad a nivel mundial ². El envejecimiento poblacional conlleva el aumento exponencial de la prevalencia de OA, la organización Mundial de la Salud estima que el 10% de la población mundial mayor o igual a 60 años presenta síntomas atribuibles a la OA ⁴.

Existe una gran variedad de tratamientos no invasivos para la OA cuyos objetivos son la disminución del dolor, la mejoría de la función y la modificación de la evolución de la enfermedad ¹. La primera medida terapéutica es la modificación del estilo de vida ²³ junto con el tratamiento farmacológico. El uso de AINES y analgésicos conlleva un elevado gasto farmacéutico y efectos secundarios indeseables para el paciente.

El siguiente escalón terapéutico autorizado son los hilanos, componentes biológicamente similares al hialuronato. Su vía de administración es la intraarticular. Su mecanismo de acción se basa en varias vías; efectos antiinflamatorios, efectos anticonceptivos, normalización de la síntesis endógena de AH y la condroprotección. Aunque algunos estudios reflejan sus beneficios a nivel de rodilla, existe cierta controversia sobre el beneficio a nivel de la cadera. No existe actualmente ninguna terapia farmacológica que detenga la progresión de la OA o revierta el daño del cartílago articular, por lo que la progresión de la enfermedad finaliza con la artroplastia de cadera con elevado coste económico y no exento de complicaciones que encarecen todavía más el tratamiento y ponen en peligro la seguridad del paciente. Se ha estimado que la incidencia de este procedimiento es un 8.2% (artroplastia de cadera) y un 57.2 % (artroplastia de rodilla) de los procedimientos quirúrgicos en ortopedia. Y se espera que dichas cifras aumentaran a un 82% y un 183 % en el 2026 ⁵. Dado que la coxartrosis es un problema no resuelto han surgido nuevos tratamientos en los últimos años con el objetivo de regenerar el tejido cartilaginoso.

El plasma rico en plaquetas (PRP) es un concentrado de plaquetas obtenido de la centrifugación de sangre autóloga. Se considera el PRP como un tratamiento regenerativo de la lesión condral. Con esta técnica de concentración sanguínea logramos obtener mayores cantidades de moléculas biológicamente activas,

fundamentalmente factores de crecimiento que son responsables de la reparación tisular. La naturaleza autóloga del PRP, es el argumento principal para defender la seguridad de su administración, describiéndose de manera anecdótica leves reacciones inflamatorias locales y mareos. No se han comunicado casos de infección tras punción ni ningún tipo de transformación carcinomatosa. Sus resultados en experimentación animales han demostrado eventos preventivos en la progresión de la OA ¹⁶³¹³³. El uso de los PRP en el tratamiento de los procesos osteoartíticos está siendo fruto de múltiples publicaciones muy recientes. La terapia con PRP promueve la acción de macrófagos, células mesenquimales y osteoblastos que no sólo promocionan la eliminación del tejido necrótico sino que estimulan la regeneración tisular. Su uso como estimulador de condrocitos para la producción de cartílago, estimulación de la síntesis de colágeno y proteoglicanos ha sido documentado en la literatura ¹⁶⁴.

No existen protocolos establecidos sobre el procesamiento de los PRP. La variabilidad en la metodología (sistemática de obtención y preparación de los PRP) de los estudios con resultados dispares hacen todavía difícil el consenso sobre sus indicaciones y su eficacia. Hasta la fecha no existe ningún estudio publicado que informe de la concentración de factores de crecimiento específicos, plaquetas y leucocitos que se administran al paciente y su correlación clínica. Es por ello que son necesarios estudios de calidad e independientes que posicionen el papel de los PRP en este tipo de patologías. Así como, protocolos de obtención, uso y cuantificación de la concentración plaquetaria y factores de crecimiento junto con su correlación clínica, con el objetivo de retrasar, lo más posible la artroplastia de cadera

4. Hipótesis

La infiltración de Plasma Rico en Plaquetas (PRP) en la coxartrosis es más eficaz que la infiltración con ácido hialurónico (Hilano G-F 20).

5. Objetivos

5.1 Objetivo General.

Comparar la eficacia de la infiltración de PRP frente a la infiltración con AH en pacientes con coxartrosis que presentan mala respuesta al tratamiento crónico con AINEs.

5.2 Objetivos Específicos.

- Determinar de la concentración plaquetaria y leucocitaria de PRP.
- Identificar factores clínicos que puedan influir en la respuesta clínica.
- Determinar la concentración de factores de crecimiento específicos de PRP.
- Correlacionar la concentración plaquetas, leucocitos y factores de crecimiento con los resultados clínicos.

6. Material y Métodos

6.1 DISEÑO

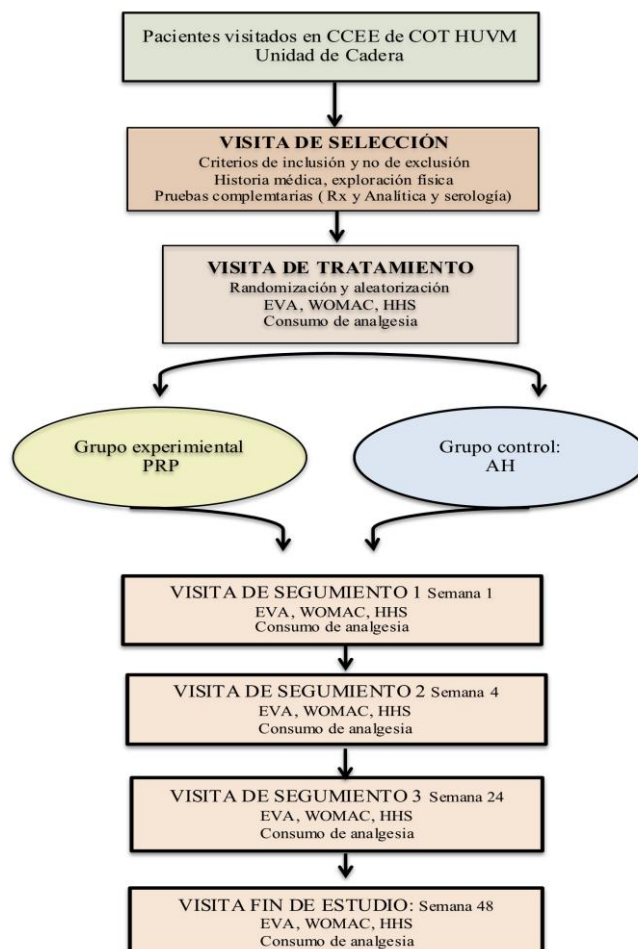
Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, fase III. (número EudraCT 2014-04120-21) donde se compara la eficacia de las infiltraciones de PRP frente al ácido hialurónico en pacientes con artrosis de cadera.

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Virgen Macarena de Sevilla en el Servicio de Traumatología y Ortopedia con la colaboración del Servicio de Bioquímica y el Servicio de Farmacia. Los análisis de factores de crecimiento se realizaron en el departamento de Análisis Químicos de la Universidad de Granada.

El período de estudio fue de dos años (2016-2018). Se incluyeron un total de 74 pacientes en dos grupos de tratamiento, el seguimiento fue de un año (ver figura 8).

El proyecto recibió la aprobación del Comité de ética (anexo 7) y fue becado por la Fundación de la Sociedad Española de Traumatología y Ortopedia con la beca titulada Proyectos de Investigación Bioibérica relacionados con la reparación del cartílago y la condroprotección (anexo 6).

Figura 8: Algoritmo período de estudio y seguimiento



6.2 POBLACIÓN Y ÁMBITO DE ESTUDIO

Se incluyeron los pacientes diagnosticados de osteoartritis de cadera que habían fracasado al tratamiento prolongado con AINES atendidos en la unidad de gestión clínica de cirugía ortopédica y traumatología, que cumplieran los criterios de inclusión y no presentaron ninguno de los criterios de exclusión. Manifiestaron su conformidad a participar voluntariamente firmando el consentimiento informado.

El estudio tuvo lugar en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología con la colaboración del servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen Macerana de Sevilla.

6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

6.3.1 Criterios de inclusión.

Fueron elegibles todos los pacientes que cumplieran todos los criterios de inclusión que se presentan a continuación:

- Pacientes > 30 años.
- Pacientes que expresen voluntariamente su intención de participar mediante el consentimiento informado.
- Pacientes diagnosticados de coxartrosis que a pesar de estar en tratamiento con aines durante al menos 6 meses, manifiesten dolor persistente de más de 30 días.
- Las mujeres en edad fértil deberán de tener una prueba de embarazo negativa durante la selección y deben comprometerse a utilizar un método anticonceptivo apropiado (o dos métodos anticonceptivos, de los cuáles uno sea de barrera) durante su participación en el ensayo.

6.3.2 Criterios de exclusión.

Fueron elegibles todos los pacientes en el momento de la inclusión no cumplieran los siguientes criterios de exclusión:

- Tratamiento con infiltraciones los 3 meses anteriores al estudio.
- Tratamiento previo con aines 24h previas a la extracción

- Tratamiento quirúrgico previo sobre la cadera afecta
- Diabéticos
- Enfermedad cardíaca grave, dependiendo de las circunstancias clínicas en el momento de extracción.
- Personas con antecedentes de:
 - VHB, excepto personas que resulten negativas al antígeno de superficie (AgHBs) cuya inmunidad haya sido demostrada.
 - Marcadores positivos para VHC
 - Marcadores positivos para VIH
 - Marcadores positivos para HTLV I/II
- Enfermedad renal o hepática grave, en el momento de la extracción
- Alergia a ácido hialurónico, o AINES.
- Historia de artropatía por cristales, artritis inflamatoria o artropatía neuropática.
- Coxartrosis protusiva grave
- Antecedente de artritis infecciosa
- Deformidad excesiva (displasia acetabular, Perthes)
- Infección bacteriana activa en el momento de la inclusión
- Alteraciones hemáticas o de coagulación y enfermedades autoinmunes:
 - Plaquetas al inicio del estudio menor o igual a 150.000 plaquetas/ml.
 - Hemoglobina al inicio del estudio menor o igual a 125g/L en mujeres y 135 g/L en hombres.

6.4 TAMAÑO MUESTRAL

Con el objetivo de ser capaces de rechazar la hipótesis nula con una potencia estadística de al menos el 80%, con un nivel de significación del 5% y una confianza $(1-\alpha)$ del 95%, y estableciendo un límite de no inferioridad $\leq 10\%$, fue necesario incluir 33 pacientes en cada grupo. Adicionalmente, teniendo en cuenta un porcentaje estimado de pérdida por abandono de aproximadamente el 10%, será necesario reclutar un total de 37 pacientes en cada grupo.

Para detectar diferencias en el contraste de hipótesis de la hipótesis nula: diferencia de media es igual al límite de superioridad mediante una prueba de t-

Student de Superioridad asumiendo que el límite de superioridad es de 10 unidades y la desviación típica de ambos grupos es de 8 unidades y para alcanzar un nivel de evidencia de confianza $(1-\alpha)$ del 95%, un poder estadístico del 80%, es necesario incluir 33 pacientes en ambos grupos totalizando 66. Teniendo en cuenta que el porcentaje esperado de abandono es del 10% es necesario reclutar 37 pacientes por cada una de las ramas de estudio, totalizando 74 pacientes

6. 5 VARIABLES

6.5.1 Dependientes:

La eficacia del tratamiento se evaluó de la siguiente forma;

6.5.1.1 Escalas funcionales:

6.5.1.1.1.Harris Hip Score

Es un cuestionario desarrollado para evaluar la indicación de cirugía de cadera. Es una escala que mide dolor, funcionalidad y rango de movimiento parámetros objetivos que no alteran el resultado de la valoración en distintos lugares de orígenes. Es un cuestionario validado y ampliamente utilizado para la evaluación de las disfunciones de cadera y las respuestas a los diferentes tratamientos. Valora los siguientes aspectos: función, amplitud de movimiento y deformidad. En la categoría función (47 puntos) el paciente debe contestar las preguntas sobre los siguientes aspectos:

- Dolor
- Uso de soportes para la deambulaci3n
- Distancia caminada
- Dificultad para atarse cordones y colocarse calcetines
- Presencia de cojera
- Capacidad para subir escaleras
- Capacidad de subir al transporte public
- Capacidad de sentarse.

Al valorar la deformidad el clínic3 debe explorar:

- Presencia de dismetría >3.2cm

- Presencia de contractura en <30 grados de flexión
- Presencia de contractura en <10 grados de extensión y rotación interna
- Presencia de contractura en <10 grados de adducción

Finalmente en el apartado de exploración de la movilidad se valora (5 puntos):

- Flexión de cadera
- Abducción de cadera
- Rotación externa de cadera
- Adducción de cadera

El cuestionario obtiene un rango de puntuación que oscila entre los 0 puntos (peor capacidad funcional) a 100 (mayor capacidad funcional). Cualitativamente se han agrupado los resultados como; excelentes: 90-100 puntos, buenos; 80-89 puntos, aceptables; 70-79 puntos, y pobres <70 puntos^{33,41}.

El cuestionario Harris Hip Score se realizó en la visita de tratamiento (visita basal) y posteriormente en las visitas de seguimiento a la semana (visita 1), al mes (visita 2) y en la última visita (visita 4).

6.5.1.1.2 WOMAC

Es un cuestionario estandarizado, ampliamente utilizado para la evaluación de la osteoartritis de rodilla y cadera. Está validado en lengua castellana ³⁴Está compuesto por cinco ítems que evalúan el dolor (rango de 0 a 20), dos ítems que valoran la rigidez (rango de 0 a 8) y 17 ítems que valoran la funcionalidad de la articulación (rango de 0 a 68). Los pacientes deben valorar las preguntas con los siguientes ítems:

- ninguno: 0 puntos
- poco: 1 punto
- mucho: 3 puntos
- muchísimo: 4 puntos.

El rango de valores oscila entre los 0 y 96 puntos. Se expresan en %, por lo tanto los valores oscilan entre 0% (excelente estado clínico-funcional) y el 100% (peor estado clínico-funcional). El cuestionario WOMAC se realizó en todas las visitas. La valoración a los 7 y 30 días tiene el propósito de asimilar la metodología de estudios previos³⁴. En los estudios suelen expresarse los resultados en valor total y el varlo absoluto de cada subescala; rigidez, función y dolor (ver anexo 2).

6.5.1.2 Escala analgésica: EVA.

La evaluación del dolor se realiza con la escala visual analógica. La escala calibra la percepción del dolor con valores comprendidos entre el valor 0 (ausencia total de dolor) y el valor 10 (dolor insoportable). Se le proporciona al paciente una imagen con una línea horizontal calibrada. En la parte inferior el paciente encuentra expresiones faciales de los síntomas que se correlacionan con el valor en la escala (0-10 puntos). El paciente marcaba el punto de intensidad de dolor que padecía en el momento de la valoración. La escala EVA se realizó en todas las visitas (ver anexo 1).

6.5.1.3 Respondedor / no respondedor

Para determinar si el paciente fue respondedor o no respondedor al tratamiento se siguieron los criterios de la OMERACT-OARSI (ver tabla 8). El paciente se considera respondedor cuando cumple con un criterio mayor o con dos menores. Se valoró en todas las visitas si el paciente era respondedor o no respondedor, mediante una variable cualitativa dicotómica (si/no).

Tabla 8: Criterios OMERACT-OARSI de respuesta al tratamiento en paciente con OA⁴⁴.

1. Cambio $\geq 50\%$ en el dolor o la función, con un cambio absoluto ≥ 20
2. Mejoría en al menos 2 de los 3 siguientes puntos:
 - 2.1 Mejoría $\geq 20\%$ en la función articular, con cambio absoluto ≥ 10
 - 2.2 Mejoría $\geq 20\%$ en el dolor, con cambio absoluto ≥ 10
 - 2.3 Mejoría $\geq 20\%$ en la valoración global del paciente, con cambio absoluto ≥ 10

6.5.2 Variables Independientes

Edad (años)

Sexo (hombre, mujer)

IMC (peso (Kg)/talla (m²))^{[1][2]}

Valoración radiológica artrosis: Escala de Kellgren-Lawrence

Causa de artrosis (idiopática/ postraumática/ otras)

Registro de acontecimientos adversos y seguridad

Análisis hemograma en sangre periférica y solución de PRP

Análisis ELISA de factores de crecimiento.

Consumo de analgesia.

Escala de la OMS (1º, 2º, 3º)

Dosis diaria definida (DDD)

Cambio en dosis y escala (sí/no)

6.5.2.1 Registro de acontecimientos adversos y seguridad

La evaluación de la seguridad se basó en el registro en el cuaderno de recogida de datos y en la historia clínica el acontecimiento adverso sufrido por el paciente. Se registró la frecuencia de aparición, indicando la naturaleza de acontecimiento adverso, su descripción y su relación o no con el tratamiento. Cualquier acontecimiento adverso grave (AAG), tanto si se consideró o no en relación con la infiltración de PRP o la de ácido hialurónico, fue comunicado inmediatamente al promotor. El promotor informó periódicamente, de todos los acontecimientos adversos graves y/o inesperados al Comité de Seguridad.

Para la evaluación de la seguridad microbiológica tras realizar la preparación con sistema abierto en sala de blanca se tomaron muestras (fingerprint) de la propia campana de flujo y se remitió a microbiología una muestra de la solución final de PRP para cultivo.

6.5.2.2 Análisis hemograma

En la visita de tratamiento se obtuvo una muestra de sangre periférica a todos los pacientes. Del volumen total, 5 ml se remitieron al laboratorio para realizar un hemograma y cuantificar la composición celular. Se derivó a farmacia el resto del volumen sanguíneo para la obtención del PRP. Nuevamente, parte del volumen de PRP obtenido (5 ml) se remitió para el análisis de composición celular.

Para la valoración y comparación de la composición celular de la solución de PRP con los estudios publicados se expresaron los resultados en eficiencia de recaptación celular. Se calculó de la siguiente manera:

Eficiencia captura plaquetaria/ rendimiento plaquetario (%)=

$$\frac{\text{Volumen de PRP (ml)} \times \text{concentración plaquetaria PRP (x10}^9\text{/L)} \times 100}{\text{Volumen de sangre periférica (ml)} \times \text{concentración plaquetaria en sangre periférica}}$$

Eficiencia captura leucocitaria/ rendimiento leucocitos(%)=

Volumen de PRP (ml) x concentración leucocitos PRP ($\times 10^9/L$) x 100

Volumen de sangre periférica (ml) x concentración leucocitos en sangre periférica

Eficiencia captura hematíes / rendimiento hematíes (%)=

Volumen de PRP (ml) x concentración hematíes PRP ($\times 10^9/L$) x 100

Volumen de sangre periférica (ml) x concentración hematíes en sangre periférica

6.5.2.3 Análisis de factores de crecimiento:

Tras la obtención del PRP 1 ml de muestras se congelaron y tras la finalización del estudio se analizó la concentración de factores de crecimiento presentes en la solución de PRP mediante técnica ELISA (Quantikine ELISA Kit, Bio-Techne ®).

6.5.2.4 Análisis microbiológico:

Se realizaron análisis microbiológicos, hemocultivo de la solución del PRP (2ml, Bactec ®).

6.5.2.5 Consumo de analgesia

En cada visita se valoró el consumo analgésico de cada paciente mediante dos variables: la escala OMS, y la DDD. Se registró y valoró el cambio en el tiempo de estas variables.

6.5.2.5.1 Escala OMS:

Se registró el fármaco prescrito al paciente en cada visita. Para su análisis se agruparon los fármacos siguiendo la escala de analgesia de la Organización Mundial de la Salud (OMS). 1º Escalón: No opioides, 2º Escalón: Opioides débiles es 3º Escalón: Opioides fuertes.

6.5.2.5.2 Dosis diaria definida:

Se registró la frecuencia, tipo, vía de administración y dosis del fármaco prescrito. Se calcularon tal y como establece la OMS para cada paciente y visita la DDD correspondiente. Las DDD más utilizadas durante el estudio figuran en la tabla 4.

Tabla 4: Clasificación ATC/ODD de la OMS (www.whocc.no/atc_ddd_index/)

Código ATC	Nombre del fármaco	DDD	Unidades	Vía administración
M01AE01	Ibuprofeno	1,2	g	oral
M01AE02	Naproceno	0,5	g	oral
M01AE17	Dexketoprofeno	74	mg	oral
M01AB16	Aceclofenaco	0,2	g	oral
M01AB05	Diclefenaco	0,1	g	oral
M01AX01	Nabumetona	1	g	oral
N02BE01	Paracetamol	3	g	oral
N02BB02	Metamizol sódico	3	g	oral
M01AH05	Etoricoxib	60	mg	oral
M01AH01	Celecoxib	0,2	g	oral
M01AC05	Lornoxicam	12	mg	oral
NO2AX02	Tramadol	0,3	g	oral
NO2AX06	Tapentadol	0,4	g	oral
NO2AA01	Morfina	0,1	g	oral
Combinaciones de fármacos				
NO2AJ13	Tramadol 37.5mg / Paracetamol 0.325g	4	=4 tab	oral
NO2AJ06	Codeína 50mg/Paracetamol 0,5g	3	= 3 tab	oral

Cálculo de la DDD;

Para realizar el cálculo de cada DDD por paciente se registra el consumo de analgesia por visita (principio activo, frecuencia y miligramos). A continuación se refleja un ejemplo de cálculo;

$$\text{Nº DDD paciente} = \frac{\text{Consumo analgésico del paciente}}{\text{DDD del fármaco}}$$

Ejemplos 1 ; Cálculo DDD fármacos simples

Paciente A: Consumo de Paracetamol 1 gr /8 horas a diario vía oral

DDD paciente A:

Paracetamol DDD = 3 gr vía oral.

Consumo de paracetamol de nuestro paciente 3 gr/ día

Por ello la DDD de nuestro paciente será 1DDD

Ejemplo 2; Cálculo de DDD de fármacos combinados.

Paciente B; Consumo de Tramadol 37.5/ Paracetamol 325mg 1c/12horas a diario

DDD paciente B:

DDD Tramadol 37.5 mg/ Paracetamol 325mg 4 UD= 4 tab

Consumo de nuestro paciente Tramadol 37.5 mg/ Paracetamol 325mg
2c/ 24horas

DDD de nuestro paciente B= 0.5 DDD

6.5.2.5.3 Cambio dosis y escala

Para la valoración del cambio evolutivo en el tiempo del consumo de analgesia se han creado dos variables (cualitativa tricotómica ordinal):

- Cambio de dosis (disminución, sin cambio o aumento)
- Cambio de Escalón terapéutico de la OMS (disminución, sin cambio o aumento)

Estas variables cualitativas tricotómicas ordinales (disminución, sin cambio o aumento) se han registrado y comparado en cada visita con la visita inicial. Para facilitar su análisis estadístico se agruparon ambas variables en una única definición como cambio de dosis y escala (sí/no). Con el objetivo de describir la excelencia en la respuesta terapéutica se agruparon a los pacientes cuya respuesta era positiva en ambas variables (sí al cambio de dosis y sí al cambio de escalón terapéutico).

6.6 PROCEDIMIENTO DE TRABAJO

6.6.1 Selección de pacientes

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de osteoartritis de cadera en los que habían fracasado al tratamiento prolongado con AINES atendidos en la Unidad de Gestión Clínica de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Virgen Macarena de Sevilla, que cumplieran los criterios de inclusión y no presentaron ninguno de los criterios de exclusión. Los pacientes manifestaron su conformidad a participar voluntariamente firmando el documento de consentimiento informado (anexo 9). La respuesta del tratamiento se valoró según las variables de eficacia expuestas en el apartado de variables. El seguimiento tuvo una duración de un año.

6.6.2 Aleatorización

La asignación de tratamiento se realizó de manera aleatoria (1:1), la lista de aleatorización fue generada por el procedimiento de ruido atmosférico mediante el enlace web de la empresa Randomness and Integrity Services Limited. La asignación aleatoria fue simple, sin estratificación. La lista generada, centralizada se custodió en el servicio de farmacia del Hospital Universitario Virgen Macarena, y desde el servicio de Farmacia fue donde se realizó la aleatorización de todos los pacientes del ensayo.

6.6.3 Enmascaramiento

En este ensayo clínico se utilizó la técnica de "double-dummy" o "doble enmascaramiento", según la cual el investigador que administró el tratamiento (experimental o su comparador) no evaluó posteriormente al paciente, sino que fue evaluado por un investigador no presente en la infiltración. El paciente desconocía el tratamiento al que fue sometido hasta la finalización del estudio. En caso de efecto adverso grave se determinó romper el ciego.

6.6.4 Intervención

Los pacientes se aleatorizaron en dos grupos. En ambos se realizó una infiltración de cadera ecoguiada mediante abordaje anterolateral. Al grupo control se

le inyectó 6 ml de ácido hialurónico intraarticular (grupo AH) y al grupo intervención se le inyectó 6 ml de plasma rico en plaquetas intrarticular (grupo PRP). El PRP había sido obtenido a partir de la sangre extraída del propio paciente en los 20 minutos previos a la infiltración (Grupo experimental). Los pacientes del grupo control se infiltraron con ácido hialurónico 60mg/6ml jeringa precargada (Hialano G-F, Synvisc-One ®).

6.6.4.1 Descripción del medicamento

Conforme las normas de buenas prácticas de fabricación (GMP) se obtuvieron jeringas de 10 ml precargadas con 6ml de:

- **Grupo Experimental:** 6mL de PRP obtenidos a partir de la sangre extraída del propio paciente en los 20 minutos previos a la infiltración de cadera.
- **Grupo control:** ácido hialurónico 60mg/6ml jeringa precargada (Hialano G-F 20 Synvisc-One ®).
-

6.6.4.2 Obtención PRP

El método de obtención de PRP de forma manual mediante técnica abierta se realizó cumpliendo las garantías exigibles de calidad según el informe V1/23052013 de la AEMPS ⁸⁵ y el documento de comité técnico de inspección de 7/06/2014 del Ministerio de Sanidad sobre “Garantías Mínimas de Calidad en la Producción de Plasma Rico en Plaquetas PRP”¹³³ (ver anexo 13).

El protocolo de preparación de PRP se basó en un sistema de centrifugación simple, pipeteo de capa plasmática y activación con cloruro cálcico. Se inició el procedimiento con la extracción sanguínea a todos los pacientes. El personal de enfermería obtuvo una muestra sanguínea (75mL) mediante punción en la fosa antecubital. Un total de 5ml se remitieron al laboratorio para la elaboración de un hemograma completo. El resto de sangre periférica (70 ml) se remitió al servicio de Farmacia. A los 70 ml se añadieron 9 ml de citrato sódico y se alicuotaron en 7 tubos estériles. Se centrifugó a 100g durante 10 minutos (Allegra X22 Centrifuge ®). En cama de flujo y cumpliendo con todas las recomendaciones de asepsia se seleccionó mediante técnica de pipeteo la fracción superior rica en plasma (2 ml sobrenadante). De los 14 ml de solución rica en plaquetas obtenido, 5 ml se remitieron al análisis de hemograma, 2 ml

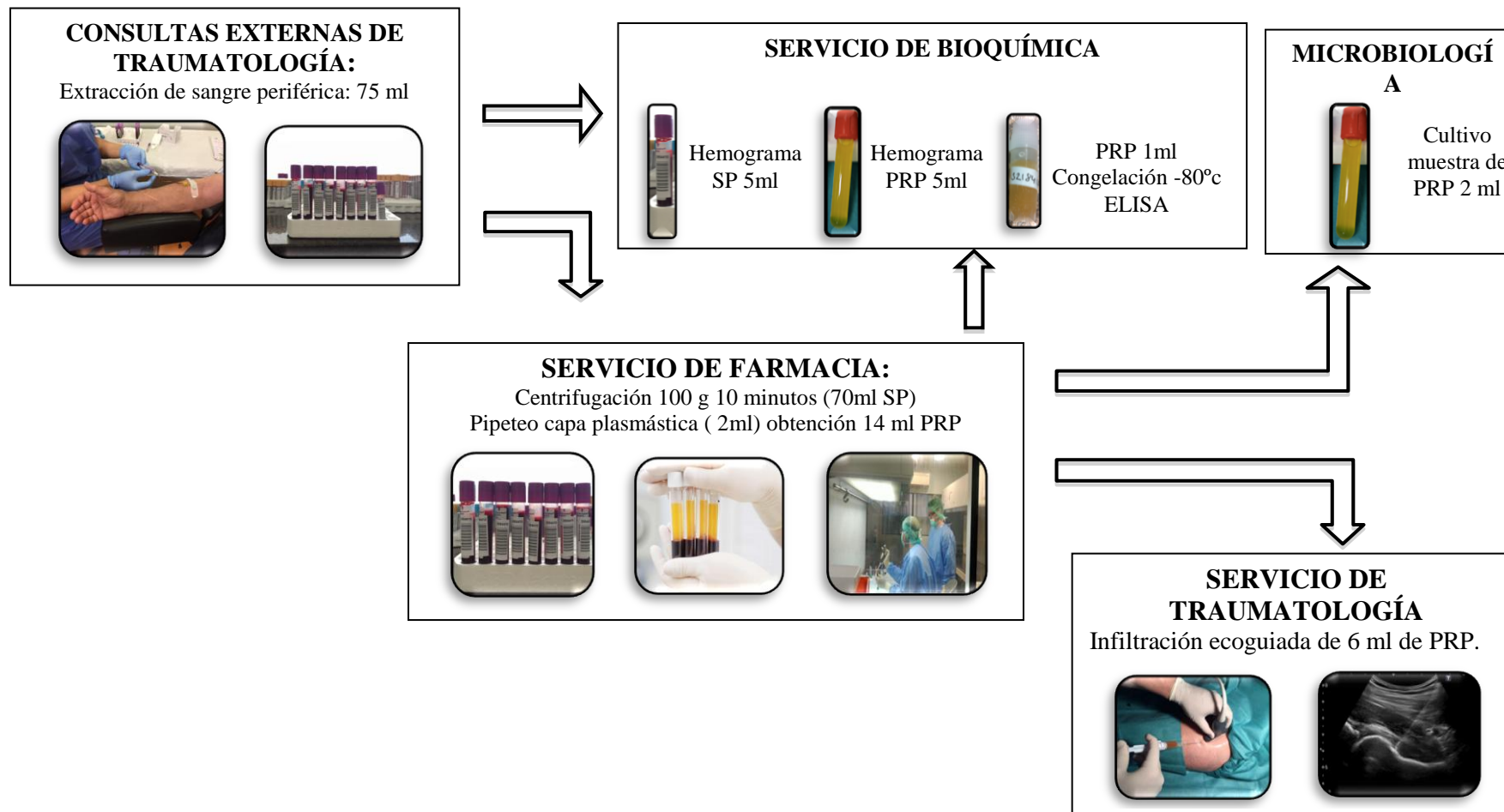


Figura 9: Método de preparación y administración de PRP

a cultivo y 1 ml se congelaron a -80°C para el análisis de factores de crecimiento. Los 6 ml restantes fueron los infiltrados al paciente (ver figura 9).

6.6.4.3 Trazabilidad

Para garantizar la trazabilidad se siguió la Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, del 27 de enero de 2003, por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes (adaptada a la normativa española por el RD 1088/2005)¹⁶⁵.

Se llevó a cabo un procedimiento de vigilancia que comportaba la identificación única e inequívoca de las donaciones, así como la instauración y el mantenimiento de sistemas de registros, que posibilitaban a su vez la evaluación de la información. Siguiendo las recomendaciones del artículo 42, se adoptaron todas las medidas necesarias para garantizar el seguimiento del donante al receptor, y viceversa, de la extracción, verificación, tratamiento, conformidad y distribución de la sangre y sus componentes sanguíneos.¹³⁴

Se registró la persona que realizaba la extracción sanguínea codificando la muestras con un número de extracción, fecha y hora (cada tubo de extracción con su número). Dicho sistema de identificación inequívoco de cada donante (y a su misma vez receptor del plasma rico en plaquetas) permitía la plena trazabilidad. El etiquetado de la extracción se ajustó al sistema de identificación mencionado y a los requisitos que en materia de etiquetado se indican en el PNT de elaboración del PRP (anexo11) Siguiendo la normativa especificada en el artículo 33.3, se registró tras la extracción, la recepción de las muestras, y el sistema de aleatorización y enmascaramiento de las mismas. Tras su procesado se etiquetó el producto resultante y se remitió para su administración registrando el envío de las muestras, la fecha y hora (anexo11 PNT de elaboración PRP).

En el servicio de Farmacia se conservan los datos en período y forma tal como se recoge en el artículo 42 del Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre¹⁶⁶

6.6.4.4 Administración del tratamiento

La infiltración en la cadera se realizó ecoguiada (Figura 10). Se utilizó una sonda lineal multifrecuencia 5-10 Mhz (ecógrafo Sonosite Fujifilm ®). Se siguieron las siguientes indicaciones (ver anexo, PNT de infiltración de cadera 12).

- La inyección se realizó a temperatura ambiente.
- La administración se llevó a cabo en condiciones asépticas, teniendo especial cuidado al abrir el tapón de la punta de la jeringa.
- Se utilizó una aguja de tamaño adecuado: calibre 20 a 22.
- El paciente se colocó en decúbito supino. Se realizó la infiltración mediante abordaje anterolateral ecoguiado. Se identificó arteria y vena femoral mediante sistema Doppler color. Una vez identificada la cabeza femoral y con el ecógrafo a 45° respecto al eje femoral se procedió a la infiltración. Se inyectó únicamente en el espacio sinovial (ver figura 10).
- Tras la infiltración el paciente permaneció en reposo 5 minutos

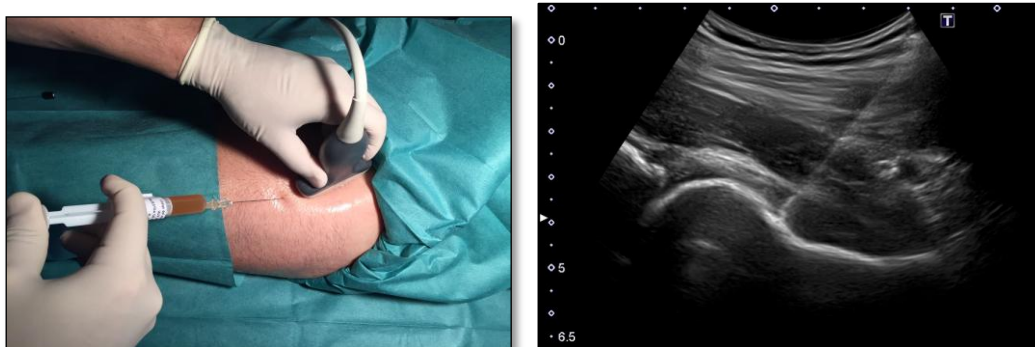


Figura 10: Infiltración ecoguiada mediante abordaje anterolateral de cadera

6.6.5 Periodo de estudio y seguimiento

El estudio se llevó a cabo durante un periodo de 2 años. Los pacientes fueron seguidos durante 1 año tras la administración del tratamiento. En el estudio se siguieron las siguientes visitas (ver figura 5).

Visita de selección: se seleccionaron a los pacientes candidatos con diagnóstico de coxartrosis mediante la anamnesis, exploración física y pruebas complementarias (radiografía) del paciente.. Se hizo entrega de la hoja de información y del CI. Se realizó una analítica: hemograma y serología. Tras verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión y ninguno de exclusión fueron incluidos en el ensayo.

Visita de tratamiento: se evaluó la situación basal del paciente mediante los test funcionales: escalas WOMAC y Hip Harris Score, se evaluó el dolor mediante la

escala EVA y se registró el consumo de analgésicos. Se realizó una exploración física basal incluyendo el examen radiológico. En esta visita al paciente se le extrayeron los 75 mL de sangre, independientemente del grupo de tratamiento al que fue asignado.. En esta visita se le asignó al paciente al grupo de tratamiento de forma aleatoria y se le administró el tratamiento correspondiente.

Visitas de seguimiento 1 a 3: tras la administración del tratamiento se hicieron un total de 3 visitas. Las primeras visitas de seguimiento (semana 1 y semana 4) fueron presenciales. Se registraron el consumo de analgésicos, acontecimientos adversos, EVA, HHS y escala WOMAC. La tercera visita de seguimiento (semana 24) fue telefónica por lo que se registró EVA, WOMAC, efectos adversos y consumo de analgesia.

Visita final: En la última visita (48 semanas) se volvió a registrar el consumo de analgesia, efectos adversos y las escalas WOMAC, HHS y EVA.

La descripción de las pruebas y procedimientos realizados en cada una de las visitas se describen en el apartado de variables.

6.6.6 Criterios de retirada e interrupción del ensayo

Se define como retirada la situación en que un paciente incluido finaliza su participación en el ensayo clínico antes de completar el protocolo, independientemente de las circunstancias. Los pacientes interrumpieron su participación en el ensayo clínico si se producían alguna de las siguientes situaciones:

1. Presencia de acontecimiento adverso grave desde la inclusión del paciente en el estudio (firma del consentimiento informado) hasta el tratamiento con el fármaco experimental o su comparador.
2. Condiciones clínicas del paciente que impidieran su continuidad.
3. Además, los sujetos podían ser retirados del estudio por las siguientes razones:
 - a. Cuando el paciente no cooperara o no cumpliera los requerimientos del estudio.
 - b. Cuando la salud del paciente estuviera comprometida debido a reacciones adversas, enfermedades concomitantes o cualquier otra circunstancia que se presente durante el estudio.
 - c. Acontecimiento(s) adverso(s) graves.

- d. Resultado(s) anormal(es) de los procedimientos de las exploraciones.
- e. Violación del protocolo.
- f. Retirada del consentimiento por parte del paciente.
- g. Pérdida de seguimiento del paciente.

Criterios de interrupción del ensayo.

El ensayo se hubiera interrumpido en cualquiera de las siguientes circunstancias:

1. Toxicidad grave según escala OMS (> 3 grado) relacionada con la utilización del PRP en ≥ 7 pacientes.
2. Mortalidad relacionada con el procedimiento de infiltración de PRP en ≥ 3 pacientes.

6.6.7 Tratamientos concomitantes permitidos y prohibidos

Tratamientos permitidos

Durante el ensayo el paciente podía consumir los fármacos que tuviera prescrito para el tratamiento de las enfermedades concomitantes. Asimismo y en caso de precisarlo, le podía tomar analgésicos, que se registraron en cada visita

Tratamientos prohibidos

Para el ensayo se estableció la prohibición de tomar medicamentos antiinflamatorios no esteroideos 24 horas previas a la infiltración.

6.7 ESTADÍSTICA APLICADA

El análisis estadístico se realizó con la versión SPSS 15.0 (IBM, SPSS, Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Ánálisis descriptivo

Las variables categóricas se muestran como frecuencias y/o porcentajes y las cuantitativas como medianas / rangos intercuartílicos (RIQ) o media \pm DE . Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la Prueba de T-Student o U de

Man. Whitney en función de su ajuste o no a normalidad. En el caso de las variables categóricas se empleó el test Chi Square o el test exacto de Fisher. Para comprobar el ajuste a normalidad de la distribución de datos se utilizó test de Shapiro-Wilk Para todos los cálculos se considera estadísticamente significativo una $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con la versión SPSS 15.0 (IBM, SPSS, Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Para evaluar el objetivo principal del estudio.

Se realizó un análisis de la variable cualitativa de eficacia respondedor (sí o no), la variable WOMAC (rango de 0 a 100), HHS, EVA, entre los dos grupos de tratamiento en cada visita. Para el estudio del análisis de tendencia se utilizó el test de Lambda de Wilks.

Para evaluar los objetivos secundarios

Para analizar la correlación entre la concentración de plaquetas, leucocitos y los valores de la concentración de los distintos factores de crecimiento con la respuesta clínica del paciente se utilizó el test de la correlación bivariada de Pearson o su alternativa no paramétrica (Rho de Spearman). Esta evaluación se hizo con la medición de la escala WOMAC, HHS, EVA, respondedor no respondedor en todas las visitas en el grupo de tratamiento experimental (PRP).

Para evaluar los factores clínicos que influyeron en la respuesta clínica al tratamiento se estudió el efecto de las variables mediante el estudio multivariante de regresión logística. Las variables independientes que alcanzaron una $p = 0,05$ durante el análisis bivariante se utilizaron para construir cada modelo de regresión junto con las variables clínicamente relevantes. Se realizó un modelo general por cada visita con las variables características basales de los pacientes (edad, sexo, IMC, Escala de Kellgren-Lawrence), la analgesia (expresada en DDD Total), el grupo de tratamiento asignado y los valores analíticos de los factores de crecimiento. Se realizó otro modelo en el subgrupo de respondedores de PRP donde se incluyeron las características basales de la población (edad, sexo, escala de Kellgren-Lawrence), la analgesia expresada en DDD total) y los factores de crecimiento.

6.8 ASPECTOS ÉTICOS

Consideraciones generales

Este ensayo se realizó en conformidad con el protocolo siguiendo los procedimientos normalizados de trabajo del promotor. El ensayo se llevó a cabo de acuerdo a las recomendaciones para Ensayos Clínicos y evaluación de producto en fase de investigación en el hombre, que figuran en la Declaración de Helsinki, revisada en las sucesivas asambleas mundiales (WMA, 2013) (véase Anexo 5), y la actual Legislación Española en materia de Ensayos Clínicos (RD 223/2004). Se siguieron las normas ICH-GCP (CPMP/ICH/135/95).

EL CEIC revisó y aprobó el protocolo (Véase anexo 7) y el consentimiento informado antes de proceder a la inclusión de sujetos. Antes de realizar cualquiera de los procedimientos especificados en el protocolo, el sujeto participante firmó y fechó el documento de consentimiento informado aprobado por el CEIC (véase anexo 9).

Consideraciones en el tratamiento con hemoderivados

Seguendo lo requerido por el Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas 23 de mayo de 2013 24/05/2013 y el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión, se solicitó a todos los pacientes para la inclusión en el estudio un hemograma completo junto con una serología^{133 167}.

Requisito de los sistemas cerrados en la elaboración de PRP

Tal y como establece la AEMPS “En principio, en el caso de los métodos de obtención de PRP de forma manual con “técnica abierta”, el método empleado deberá ser evaluado desde el punto de vista de calidad; se deberá solicitar una inspección a la autoridad competente, la cual deberá verificar la adecuación de las instalaciones y de las actividades de producción y de control de calidad efectuadas, tomando como referencia lo establecido en las Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea”. Es responsabilidad de las Comunidades Autónomas dicha inspección. Se solicitó y se presenta en el anexo 8 la resolución favorable obtenida.

Acceso a los datos del ensayo clínico

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del ensayo, los datos originales han sido conservados en el hospital y sólo tienen acceso a los mismos, el investigador y su equipo de colaboradores, el monitor del ensayo y el Comité Ético de Investigación Clínica del correspondiente centro o el que tutela el ensayo. Se permitirán las auditorias y las inspecciones de las Autoridades Sanitarias españolas o europeas.

Protección de los datos obtenidos en el ensayo clínico

El contenido de los cuadernos de recogida de datos (CRD) (véase anexo 10), así como la confidencialidad de los datos de cada paciente ha sido respetada en todo momento. Se siguieron los procedimientos adecuados para asegurar el cumplimiento de lo recogido en la Ley Orgánica 15/99 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal¹⁶⁸.

Seguro del ensayo clínico

La Fundación Progreso y Salud como promotor del estudio, de acuerdo con la legislación vigente (RD 223/2004, artículo 8), contrató un seguro de responsabilidad civil con la compañía HDI HANNOVER International.

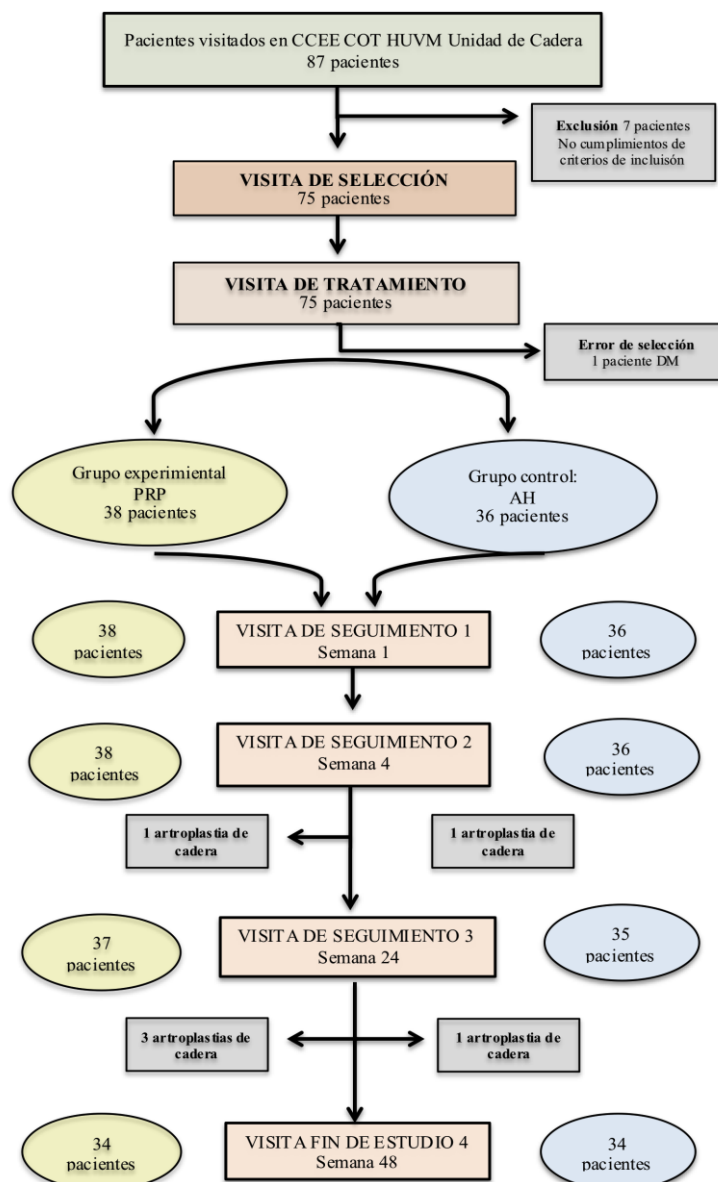
7. Resultados

7.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

7.1.1 Análisis descriptivo de la población

En el estudio se incluyeron un total de 74 pacientes. Distribuyéndose en dos grupos: grupo experimental (PRP, 38 pacientes), grupo control (AH, 36 pacientes). Se seleccionaron un total de 75 pacientes. Hubo un fallo de selección (paciente diabética). Se distribuyeron los pacientes en dos grupos; 38 pacientes en el grupo de PRP, 36 pacientes en el grupo control. Se produjeron 6 pérdidas en el estudio; efectos adversos graves no relacionados con el tratamiento; artroplastia de cadera (ver figura 11)

Figura 11. Diagrama de flujo.



En las características basales de los pacientes presentes en ambos grupos no se evidenciaban diferencias significativas, demostrando la homogeneidad de ambos grupos (ver tabla 16).

Tabla 16: Análisis descriptivo de la población de estudio.

	Grupo Experimental PRP (n=38)	Grupo Control (n=36)	Total	P value
EDAD (media, DT)	61.2± 9.72	61.1 ±12.3	61.2±9.72	.677
SEXO (n, %)				
Hombre	14 (36.8%)	19 (52.7%)	33 (44.6%)	.252
Mujer	24 (63.2%)	17 (47.2%)	41 (55.4%)	
IMC (media, DT)	28.6±4.2	28.4 ±4.5	28.5±4.3	.914
Cadera afecta (n, %)				
Derecha	19 (50%)	20 (55.5%)	39 (52.7%)	.806
Izquierda	19(50%)	16 (44.4%)	35 (47.3%)	
Causa de artrosis (n, %)				
Idiopática	38 (100%)	34(94.4%)	72 (97.3%)	.233
Postraumática	0 (0%)	2 (5.6%)	2 (2.7%)	
Escala Kellgren Lawrence (n, %)	-	-	-	
Grado I	14 (36.8%)	13(36.1%)	27 (36.5%)	.815
Grado II	18(47.4%)	19 (52.8%)	37 (50%)	
Grado III	6 (15.8%)	4 (11.1%)	10 (13.5%)	
Grado IV				

La edad media de la población de estudio fue 61.2 ± 9.72 (grupo experimental 61.2 ± 9.72 /grupo control 61.11 ± 12.3). El IMC corporal en nuestra población se encontraba en el rango de sobrepeso (anexo 4); 28.5 ± 4.3 (grupo experimental 28.6 ± 4.2 /grupo control 28.4 ± 4.5).

La distribución de sexo en ambos grupos fue homogénea; participaron un total de 33 hombres y 41 mujeres. Siendo en el grupo experimental (PRP) 24 mujeres y

14 hombres y en el grupo control (AH) un total de 19 hombres y 17 mujeres (ver figura 12 y 13).

Figura 12: Distribución por sexos grupo cexperimental

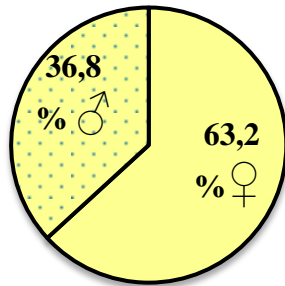
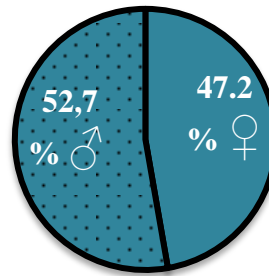


Figura 13: Distribución por sexos grupo control



La causa de artrosis más frecuente fue la idiopática 97.3 % (Grupo HA 94.4 % Grupo PRP 100%) mientras que la causa postraumática supuso un 2.7% (Grupo HA 5.6%, PRP 0%). Respecto a al cadera afecta tratamos un total de 39 caderas derechas (52,7%) y 35 caderas izquierdas (47,3 %). No teniendo ninguno de los pacientes ambas caderas afectas.

Al estudiar el grado evolutivo de la coxartrosis encontramos en nuestra población que un 36.5% (N=27 rrupo HA 13, grupo PRP 14) tenían un grado II, mientras que el 50% de los pacientes tenían una afectación grado III (N=37; grupo HA 19, grupo PRP 18). y un 13,5% (N10 grupo HA 4, grupo PRP 6) un grado IV. Sin presentar diferencias estadísticamente significativas ambos grupos.

7.1.2 Resultados analíticos:

Nuestro procedimiento de centrifugación de PRP se realizó un con sistema abierto, una única centrifugación a 100 g durante 10 minutos con un volumen total de 79 ml. Según la clasificación de PAW tenemos una solución P2XB, según DEPA es una solución DCA (ver tabla 17).

Tabla 17: Concentración celular y factores de crecimiento en sangre periférica y solución de PRP en la cohorte

cohorte	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
SANGRE PERIFÉRICA							
Hematíes (x10 ⁶ / µl)	4.671	.469	3.74	5.93	4.315	4.66	4.915
Hemoglobina (g/dl)	13.816	1.414	9.9	17.1	12.85	13.9	14.9
Hematocrito (%)	42.575	3.938	33.8	50.2	39.80	43.1	45.25
Leucocitos (x10 ³ / µl)	7.336	1.686	3.99	11.42	6.045	7.22	8.405
Plaquetas (x10 ³ /µl)	261.534	78.971	125	592	209.5	255	298.5
SOLUCIÓN PRP							
Hematíes (x10 ⁶ / µl)	.0536	.020	.01	.11	.04	.05	.07
Hemoglobina (g/dl)	.0595	.112	.00	.60	.00	.00	.10
Hematocrito (%)	.2892	.158	.00	1	.20	.25	.40
Leucocitos (x10 ³ / µl)	3.8704	2.113	.48	11.64	2.357	3.320	5.01
Plaquetas (x10 ³ /µl)	586.216	153.208	274	1110	493.75	581	644
IGF (ng/ml)	75.031	32.486	27.8	163.1	51.175	66.25	96.175
PDGF-AB (pg/ml)	17888.097	7475.565	5527	45629	12996.250	16392	21531
TGF-1β (Pg/ml)	33484.448	20595.472	7.7	111714	18510.50	30187	43057
VEGF (pg/ml)	553.417	2052.27	62.4	17311	95.550	238.2	413.550
IL1β (pg/ml)	230	1884.552	7.7	16111	7.7	7.7	7.7

Concentración componentes celulares:

Se analizaron los componentes celulares de la extracción de sangre periférica y de la solución de PRP. Además se cuantificaron los factores de crecimiento presentes en la solución de PRP de todos los pacientes, hubieran sido tratados o no con PRP.

A continuación se expresan los resultados analíticos obtenidos del análisis de la sangre periférica y de la solución de PRP en la población y por grupos de tratamiento

Concentración plaquetaria:

La concentración mediana obtenida con nuestro protocolo de preparación obtuvo $586.216 \pm 153.208 \times 10^3$ plaquetas/ml. El índice de concentración plaquetaria

fue de 2.24 veces. Nuestro rendimiento de obtención plaquetaria fue del 44.82%] respecto a la basal. En el grupo de tratamiento de PRP se obtuvo un índice de concentración de 2.22 veces con un rendimiento del 44.57% (ver tablas 17-20).

Concentración de leucocitos:

La concentración obtenida de leucocitos en la cohorte fue de $3.87 \pm 2.11 \times 10^3$ leucocitos/ml. Se consiguió un índice de cocentración de 0.52 veces y rendimiento del 10.55%. Respecto a la concentración leucocitaria encontramos en el grupo experimental $4.28 \pm 2.45 \times 10^3$ leucocitos/ml. El índice de concentración fue de 0.58 veces y rendimiento del 11.61% (ver tablas16-19).

Concentración de hematíes.

La concentración obtenida de hematíes en la cohorte fue de 0.53×10^6 hematíes/ml. Su índice de concentración fue del 0.01 [0.01-0.01] con un rendimiento del 0.22% (ver tablas 17-19).

Concentración de factores de crecimiento:

La concentración de los diferentes factores en nuestra cohorte se muestra en la tabla 20. Respecto a la composición de factores de crecimiento se evidencia elevada variabilidad al analizar la composición de VEGF e IL-1 β . Presentan índice de variación de 370-819% respectivamente.

Tabla 18: Rendimiento e índices de concetración celular		
Plaquetas		
Índice de concentración	2.241	2.228
Rendimiento (%)	44.829	44.571
Leucocitos		
Índice de concentración	0.527	0.581
Rendimiento (%)	10.552	11.616
Glóbulos Rojos		
Índice de concentración	0.011	0.011
Rendimiento (%)	0.229	0.218

Tabla 19: Composición celular y factores de crecimiento en el grupo de tratamiento experimental

PRP	Media	Desv. típ.	Míni mo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
SANGRE PERIFÉRICA							
Hematíes (x10 ⁶ / µl)	4.675	.496	3.74	5.61	4.295	4.66	5.032
Hemoglobina (g/dl)	13.621	1.54	9.90	17.10	12.60	13.7	14.8
Hematocrito (%)	42.266	4.024	33.80	50.20	38.925	42.45	45.6
Leucocitos (x10 ³ / µl)	7.376	1.616	4.47	11.42	6.205	7.26	8.137
Plaquetas (x10 ³ /µl)	254.105	64.231	125	404	205.25	253	283.5
SOLUCIÓN PRP							
Hematíes (x10 ⁶ / µl)	.051	.019	.01	.10	.04	.05	.07
Hemoglobina (g/dl)	.074	.140	.00	.60	.00	.0	.1
Hematocrito (%)	.282	.147	.00	.70	.2	.2	.325
Leucocitos (x10 ³ / µl)	4.284	2.453	.48	11.64	2,227	4.135	5.315
Plaquetas (x10 ³ /µl)	566289	145.516	274	1084	468	551	641.75
IGF (ng/ml)	70.281	26.646	27.8	148.3	51.45	63.4	87.7
PDGF-AB (pg/ml)	16500.184	6369.146	6391	39988	12697.25	15155	18831.75
TGFβ (pg/ml)	31889.132	16991.469	7667	80001	17795.75	30622.5	41719.5
VEGF (pg/ml)	288.517	244.657	62.4	1040.2	98.3	243.1	315.5
IL1β (pg/ml)	9.832	5.927	7.7	37.4	7.7	7.7	7.7

Tabla 20. Coeficiente de variación de factores de crecimiento de la cohorte

Factor de crecimiento	Media	DT	CV(DT/media)x100 %
IGF (ng/ml)	75.031	32.486	43.297
PDGF-AB (pg/ml)	17888.097	7475.565	41.791
TGF 1β (pg/ml)	33484.448	20595.472	61.507
VEGF (pg/ml)	553.417	2052.27	370.836
IL 1β(pg/ml)	230	1884.552	819.37

7.1.3 Pérdidas, retiradas del estudio, efectos adversos y seguridad

En nuestro estudio no encontramos efectos adversos graves relacionados con el fármaco de estudio ni con el procedimiento de infiltración. Al inicio del estudio se encontraban en lista de espera para la realización de una artroplastia de cadera un total de 9 pacientes del estudio (12% respecto el total de pacientes). Se registraron en el ensayo un total de 6 efectos adversos graves relacionados con el fracaso del tratamiento conservador; los pacientes se sometieron a una artroplastia de cadera. (41.4% en el grupo experimental y un 48.6% en el grupo control). Al final del estudio y dada la buena respuesta con el tratamiento conservador, cancelaron el procedimiento quirúrgico un total de 3 pacientes (un 33% de los pacientes incritos en lista de espera quirúrgica). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas (ver figura 11).

Se registró una contaminación de una de las muestras de hemocultivo de la solución de PRP por un *Staphilococos Hominis*. Se notificó a la AEMPS y se hizo un seguimiento clinico exhaustivo del paciente. No tuvo ninguna repercusion clínica. Se revisaron las medidas de vigilancia y asepsia necesarias sin producirse ningun otro caso de contaminación

7.2 ANÁLISIS BIVARIANTE

7.2.1 Resultados clínico funcionales

Para la valoración de los resultados clínicos se han registrado las siguientes variables:

- Escalas clínicas y funcionales:
 - EVA
 - Harris Hip Score
 - Womac total
 - Womac desglosado; dolor, rigidez, función
- Índice de respondedor/no respondedor
- Consumo de analgesia
 - Dosis diaria definida
 - Escala OMS
 - Cambios en el tiempo en escala y dosis
- Registro de efectos adversos.

7.2.1.1 Escalas

En el análisis de los resultados clínicos y funcionales en los grupos de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas a excepción de la valoración del Harris Hip Score a los 12 meses (ver tabla 21) Se encuentra una diferencia de 10 puntos en las escala HHS con PRP 70.9 [57.2-89] AH 60.2 [43-74.2] ($p < 0.05$).

Tabla 21: Resultados de las escalas clínicas y funcionales

P50 [P25-P75]	EVA	HHS	WOMAC	WOMAC DESGLOSADO		
				Dolor	Rigidez	Función
Basal						
PRP	7	51.9	53.5	10	4.5	36
	[5-8]	[44.1-64.7]	[34.5-65.2]	[6.7-14]	[2.75-6]	[24.7-46]
AH	7	55.8	50.5	10	4	36
	[5-8]	[48.6-63.5]	[33.5-60.7]	[7-13.7]	[2-5.7]	[23-42]
p	.965	.689	.607	.875	.130	.607

Visita 1						
PRP	4	73.3	30	6	3	20
	[3-6]	[57.1-84.2]	[17-42]	[3-9.2]	[1.75-4]	[9.7-27.5]
AH	4	64.5	32	6	3	23
	[3-7]	[52-72.6]	[17.2-43.5]	[4-10]	[2-4]	[11.2-34]
p	.200	.080	.360	.470	.900	.610
Visita 2						
PRP	4	69.5	28.5	5	2	21
	[2-6]	[62-84]	[16.7-36]	[2-7.2]	[1-3.25]	[16.7-36]
AH	4.5	64.8	29.5	6	4	21.5
	[2-7]	[55-81.13]	[14.2-45.8]	[2-10]	[1-4]	[14.2-45.8]
p	.570	.140	.410	.470	.540	.480
Visita 3						
PRP	5	NA	31	7	2	20
	[1.5-7]		[16-45.5]	[3.5-9.5]	[1-4]	[10.5-30.5]
AH	5	NA	34	5	2	22
	[2-8]		[12-43]	[3-10]	[0-4]	[8-32]
p	.470	NA	.950	.370	.880	.980
Visita 4						
PRP	5	70.9	33	7	3	23.5
	[1.7-7.3]	[57.2-89]	[13.7-58]	[1.75-11]	[1-4]	[13.7-58]
AH	6	60.2	40.5	9.5	3	28
	[2.7-8]	[43-74.2]	[27.2-70.7]	[3.75-15]	[1-6]	[20.2-48.7]
p	.150	.050	.270	.190	.440	.260

7.2.1.1.1 EVA

Cuando analizamos los resultados clínicos mediante la escala EVA encontramos en el primer mes tras el tratamiento una disminución drástica del dolor en ambos grupos. Ésto supone una mejoría de la escala EVA de un 42.8% en el grupo de PRP, y de un 35.7% en el grupo AH (grupo experimental visita basal 7 [5-8] visita al mes 4 [2-6] versus grupo control visital basal AH 7 [5-8] visita al mes 4.5 [2-7]). Crónologicamente se encuentran diferencias significativas ($p < 0.01$, visita 2-visita final). Estos resultados clínicos empeoran progresivamente en las sucesivas visitas (mejoría del 28,5% en ambos grupos en la visita 3). Al comparar la visita final respecto a la visita 1 encontramos un empeoramiento más marcado en el grupo de AH. Empeoramiento del 50% en el grupo de AH y un empeoramiento del 25% en el grupo de PRP (valor EVA grupo AH visita final 6 [2.7-8]) grupo de PRP valor visita final 5 [1,7-7.3]). Encontramos diferencias significativas evolutivas al comparar la visita basal respecto final ($p < 0.01$). Al comparar ambos grupos no se encuentran diferencias estadísticamente significativas. (ver tabla 21, figura 14)

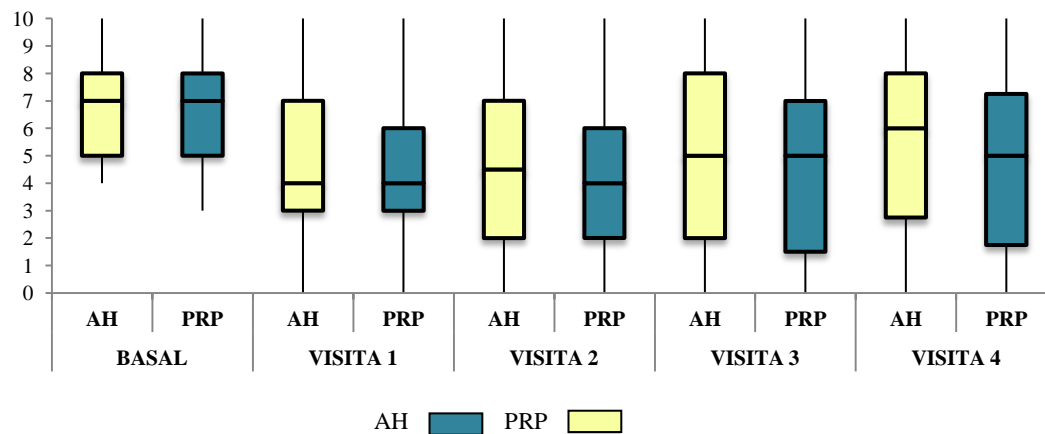


Figura 14: Valoración evolutiva escala EVA por grupo de tratamiento. Diagrama de cajas y bigotes.

7.2.1.1.2 HARRIS HIP SCORE:

Al valorar la escala de Harris Hip Score encontramos una mejoría progresiva en ambos grupos, siendo siempre mayor en el grupo experimental (PRP). Con el paso del tiempo se evidencia una empeoramiento progresivo y estadísticamente significativo (visita basal-visita $p < 0.001$). Existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al año del tratamiento a favor del grupo PRP ($p \leq 0.05$), siendo la diferencia mediana de 10 puntos en el escala (grupo experimental PRP visita basal 51.9 [44.1-64.7] visita final 70.9 [57.2-89] vs grupo control AH visita basal 55.8 [48.6-63.5] visita final 4 60,2 [43-74.2]. Al comparar los resultados de la visita basal respecto a la final supone una mejoría del 36% en el grupo experimental y un 7.8 % en el grupo control (ver tabla 21, figura 15).

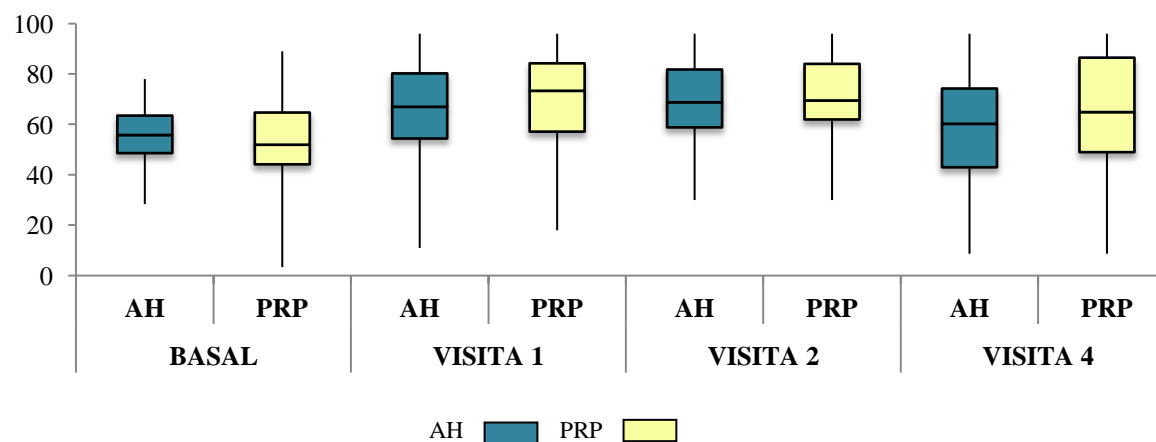
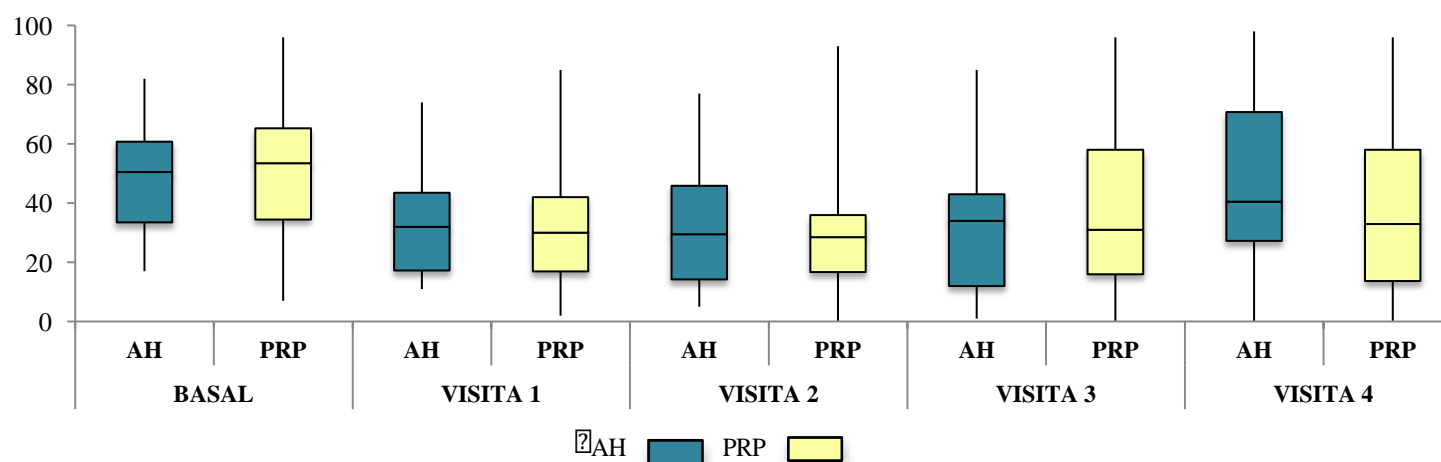


Figura 15: Valoración evolutiva Harris Hip Score por grupo de tratamiento. Diagrama de cajas y bigotes.

7.2.1.1.3 WOMAC

Al estudiar la escala WOMAC se evidencia una mejoría tras la semana y el mes de tratamiento que se mantienen en rangos estables hasta los 6 meses. Presenta una mejoría del 42% en grupo experimental y un 32.6% en el grupo control (grupo PRP; WOMAC Basal 53,5 [34.5-65.2]/ 6 meses 31[16-45.5], grupo AH; WOMAC Basal 50.5 [33.5-60.7]/ 6 meses 34 [12-43]). Tras un año de tratamiento los pacientes presentan un empeoramiento clínico siendo más marcado en el grupo de ácido hialurónico; 26.5% grupo control vs 10% grupo experimental (grupo experimental visita 1 30 [17-42] visita final 33[13,7-58], grupo control visita 1 32[17.2-43.5] visita final 40.5 [27.2-70.7] Se evidencia una diferencia media entre ambos grupos en la última visita de 7,5 puntos. Sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Se encuentran cronológicamente diferencias entre la visita final-basal ($p < 0.04$), visita final-visita 1 ($p < 0.01$) y visita final-visita 2 ($p < 0.01$) (ver tabla 21, figura 16).



**Figura 16 Valoración evolutiva escala WOMAC por grupo de tratamiento.
Diagrama de caías y bigotes.**

2.1.1.4 Subescala WOMAC

Subescala WOMAC dolor

Al analizar la subescala de dolor evidenciamos una mejoría evolutiva en el tiempo hasta las 4 semanas postratamiento (visita 2). A partir de los 6 meses encontramos un empeoramiento clínico en el grupo experimental que se mantiene hasta la última visita: visita 2; 5[2-7,2] visita 3; 7 [3,5-9,5] visita 4; 7 [1.75-11]. En el grupo control encontramos un empeoramiento más tardío (visita al año) pero de mayor magnitud que en el grupo experimental (visita 3 5 [3-10]; visita 4 9.5 [3.75-15]. No encontramos diferencias estadísticamente significativas (ver tabla 21, figura 17).

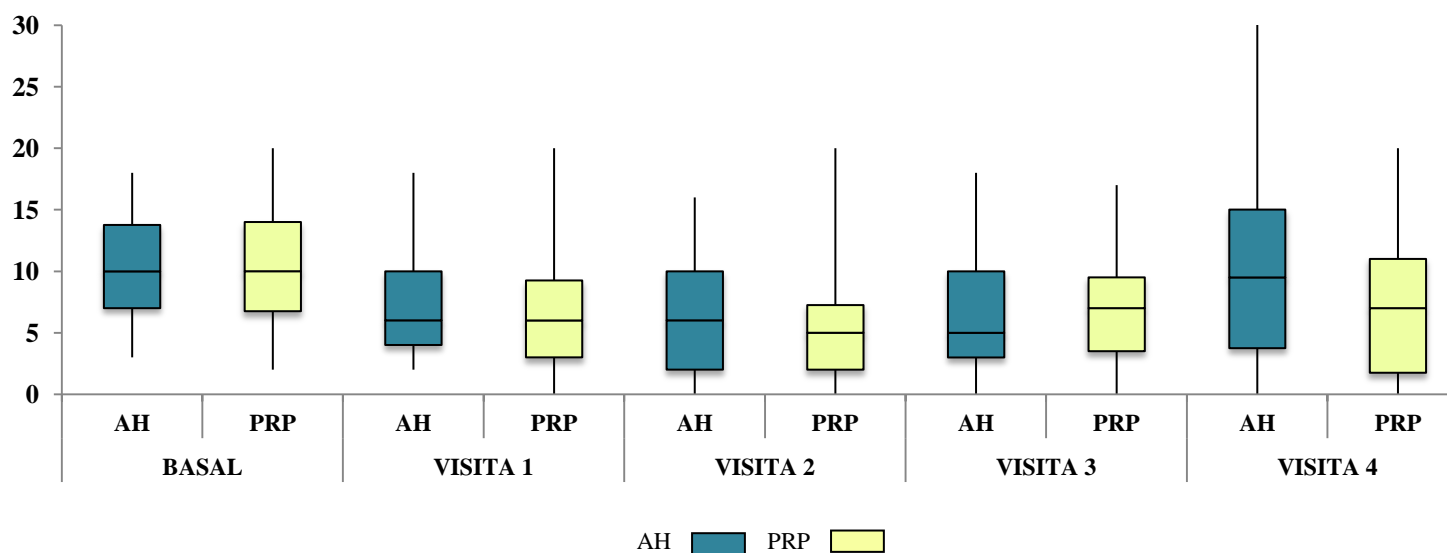


Figura 17 Valoración evolutiva SUBESCALA DOLOR de la escala WOMAC por grupo de tratamiento. Diagrama de cajas y bigotes.

Subescala WOMAC función

Al analizar el nivel funcional los pacientes mejoran en ambos grupos y se mantienen estables hasta la visita al año (visita 4). La mejoría de subescala función es del 55,5% en el grupo experimental y de un 38.8% en el grupo control (visita basal vs visitas 3 grupo experimental Basal 36 [24.7-46], a los 6 meses 20[10.5-30.5], subescala womac función grupo control Basal 36 [23-42], a los 6 meses 22[8-32]) .En la última visita el empeoramiento clínico es mayor en el grupo de AH con una diferencia de 4.5 puntos entre ambos grupos (grupo experimental visita final PRP 23.5 [13.7-58] vs grupo control visital final 28 [20.2-48.7] (ver tabla 21, figura 18).

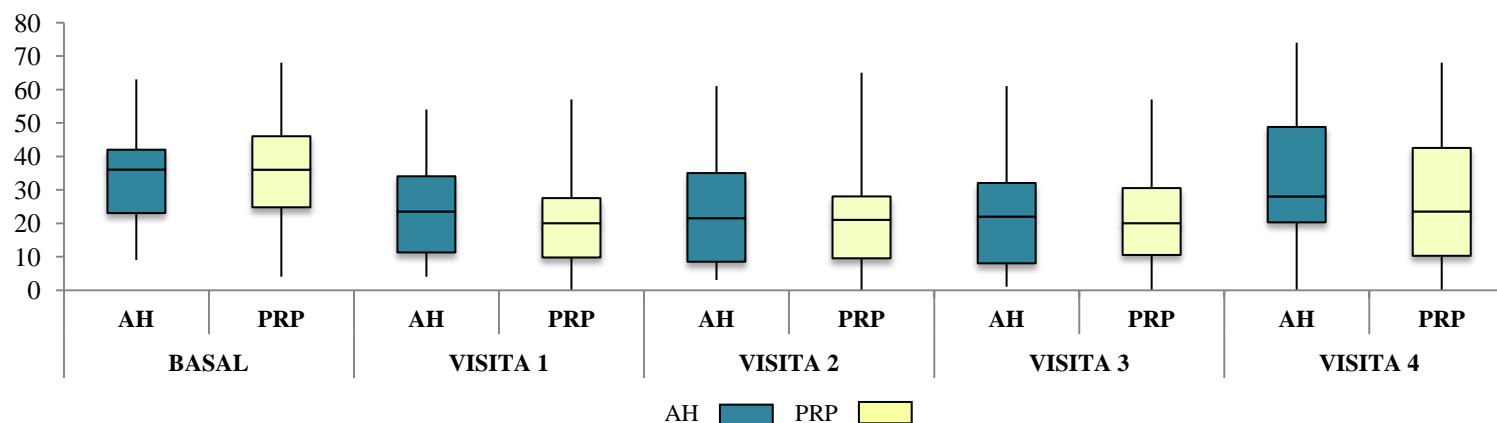


Figura 18. Valoración evolutiva SUBESCALA FUNCIÓN de la escala WOMAC por grupo de tratamiento. Diagrama de cajas y bigotes

Subescala WOMAC rigidez

Evidenciamos la disminución progresiva de la rigidez; disminucúón de un 55.5% grupo experimental y un 50% en el grupo control (Subescala Womac rigidez grupo PRP visita basal 4.5 [2.75-6]/visita 3 2[1-4], grupo AH visita basal 4 [2-5.7]/ visita 3 2[0-4]. A pesar de este emporamiento los niveles de rigidez al final del estudio se encuentran por debajo de los niveles basales. Mejora de un 33,4% grupo experimental versus un 25% en el grupo control. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (ver tabla 21, figura 19)

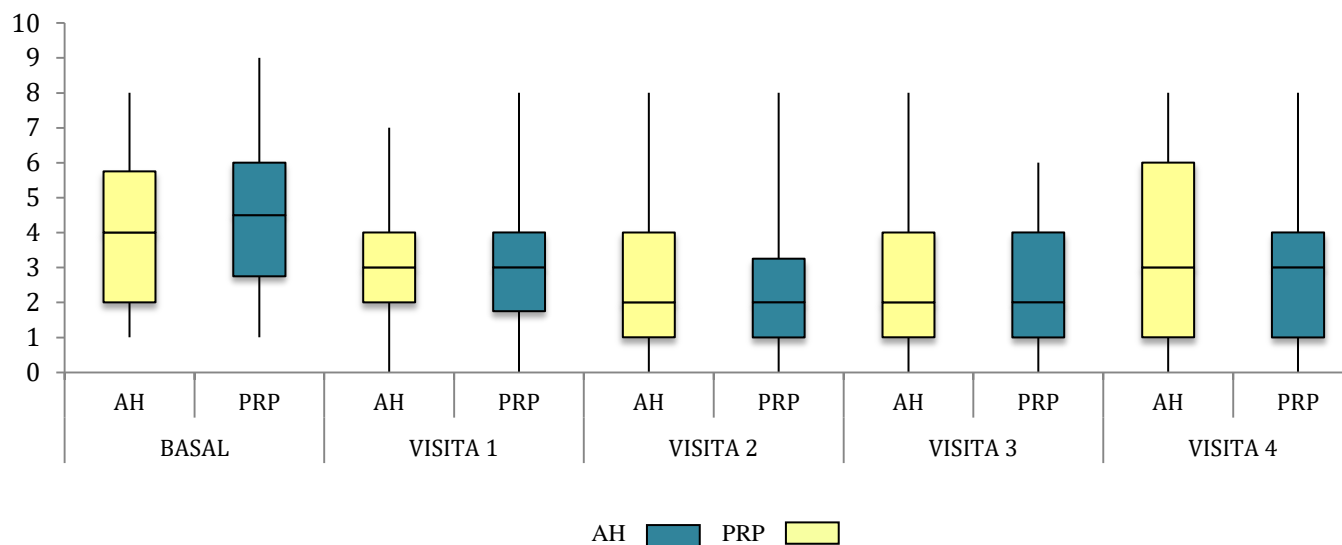


Figura 19. Valoración evolutiva SUBESCALA RIGIDEZ de la escala WOMAC por grupo de tratamiento. Diagrama de cajas y bigotes.

7.2.1.2 Respondedor vs no respondedor

Al analizar los pacientes respondedores en cada visita no se evidencian diferencias estadísticamente significativas. A pesar de ello en todas las visitas se observan mayor porcentaje de pacientes respondedores en el grupo experimental. Cronológicamente se evidencia el nivel máximo de respondedores en ambos grupos tras un mes postratamiento (visita 2, AH 69,4% VS PRP 81,6 %) En la visita final encontramos un 64.7 % de respondedores en el grupo experimental versus un 44.1 % de respondedores en el grupo control. Existen diferencias estadísticamente significativas entre los respondedores en la visita final y la visita inicial ($p < 0.007$). Además la proporción de no respondedores en la visita final es mayor que la de respondedores en el grupo de AH (R AH 44.1% vs NO R 55.9%) (ver figura 20, tabla 22).

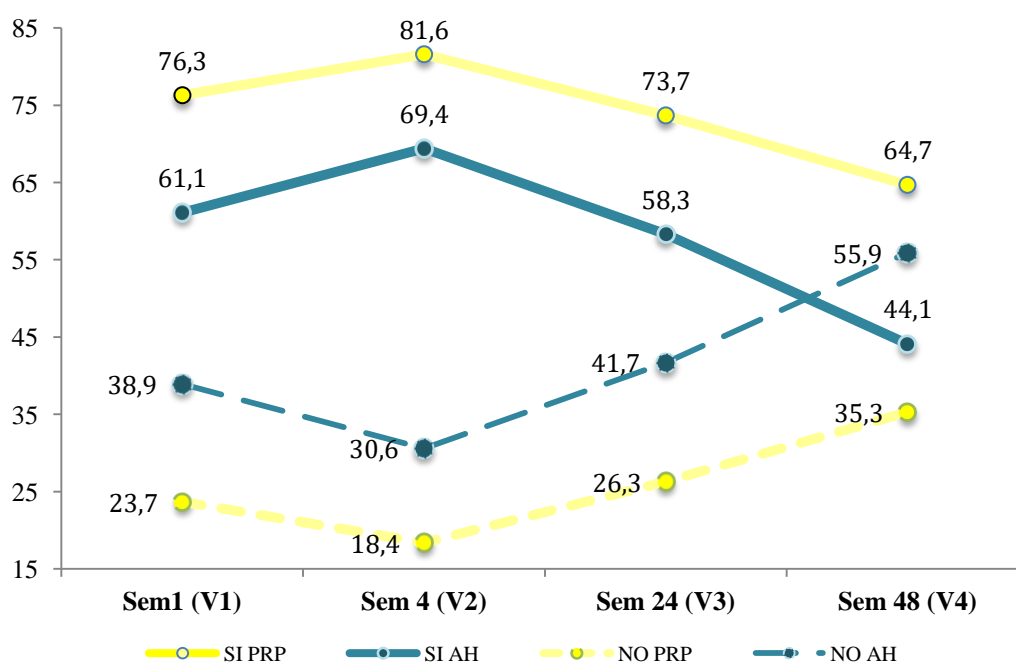


Figura 20. Evolución de pacientes respondedores y no respondedores por grupo de tratamiento (criterios OARSI ⁴⁴).

Tabla 22: Resultados Respondedores / No respondedores por grupo de tratamiento

N, (%)	SI RESPONDEDOR	NO RESPONDEDOR	P
Visita 1			
PRP	29 (76.3)	9 (23.7)	.246
AH	22 (61.1)	14 (38.9)	
Visita 2			
PRP	31(81.6)	7 (18.4)	.345
AH	25(69.4)	11 (30.6)	
Visita 3			
PRP	28 (73.7)	10 (26.3)	.250
AH	21 (58.3)	15 (41.7)	
Visita 4			
PRP	22 (64.7)	12 (35.3)	.144
AH	15 (44.1)	19 (55.9)	

7.2.1.3 Consumo de analgesia:

Para llevar a cabo el análisis de analgesia se han registrado los siguientes parámetros:

Tipo de consumo de analgesia escala OMS

Dosis diaria definida

Cambios en dosis o escala en el tiempo

Respondedores y consumo de analgesia

7.2.1.3.1 Tipo de consumo de analgesia escala OMS

Al comparar la evolución del consumo de analgesia en el tiempo se evidencia de manera global un importante disminución del consumo hasta los 6 meses postratamiento (visita 3). Encontramos una disminución de las prescripciones del 66,2% analgesia tipo 1, 40% tipo 2, 25% tipo 3 con un aumento del 422% de los pacientes sin analgesia al comparar la visita basal respect a la visita al mes (visita 2).

Mientras que si comparamos la visita basal respecto a la visita 3 evidenciamos el empeoramiento; disminución de 9% analgesia tipo 1, 40% analgesia tipo 2 y del 0% analgesia tipo 3, presentando un aumento del 133% de los pacientes sin analgesia. Tras el año de tratamiento encontramos un aumento del 200% del número de pacientes que no precisan analgesia tras el año de tratamiento (100% de aumento en el grupo de AH, un 325% en el grupo de PRP). Respecto al consumo en los tres tipos de analgesia evidenciamos de manera global una disminución de las prescripciones comparando la visita basal respecto a la final (tipo 1 28,6%, tipo 2 70%, tipo 100%).(ver figura 21).

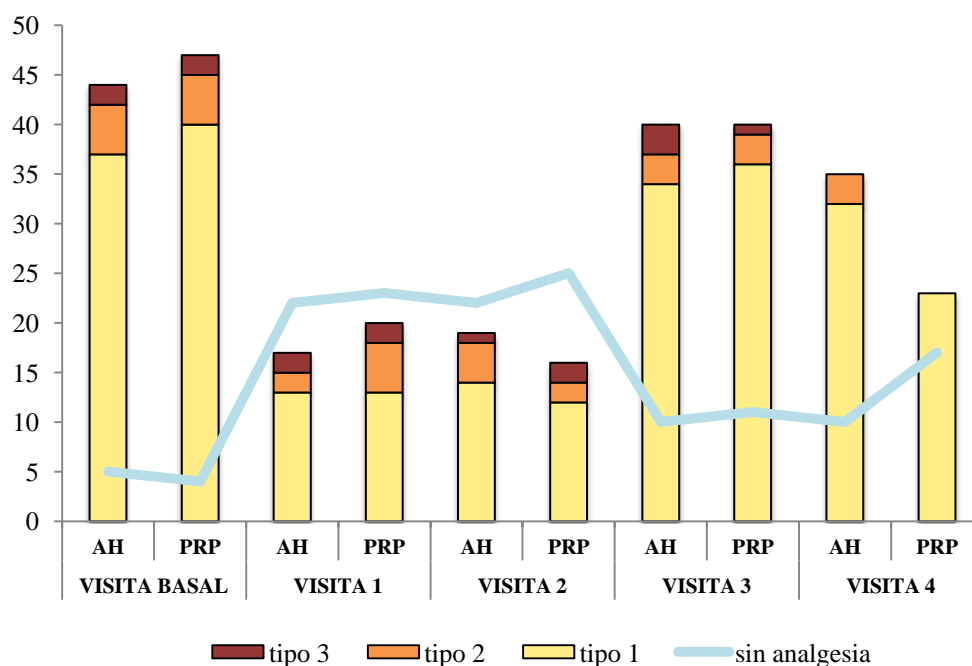


Figura 21: Distribución y evolución de consumo de analgesia según escala de la OMS por grupos

Tabla 23: Distribución de número de prescripciones por tipo de analgesia según escala OMS por brazo de tratamiento

Analgesia escala OMS	AH N (%)	PRP N (%)	Total	p-value
BASAL				
Tipo 1	37 (48.1)	40 (51.9)	77	0.991
Tipo 2	5(50)	5 (50)	10	
Tipo 3	2(50)	2 (50)	4	
VISITA 1				
Tipo 1	13 (50)	13 (50)	26	0.765
Tipo 2	2 (40)	3 (60)	5	
Tipo 3	2 (66.6)	1 (33.4)	3	
VISITA 2				
Tipo 1	14 (53.8)	12 (46.2)	26	0.636
Tipo 2	4 (66.6)	2 (33.4)	6	
Tipo 3	1 (33.4)	2 (66.6)	3	
VISITA 3				
Tipo 1	34 (48.6)	36 (51.4)	70	0.589
Tipo 2	3 (50)	3 (50)	6	
Tipo 3	3 (75)	1 (25)	4	
VISITA 4				
Tipo 1	32 (58.2)	23 (41.8)	55	0.725
Tipo 2	3 (100)	0	3	
Tipo 3	0	0	0	

Al realizar el análisis por grupos observamos comportamientos diferentes. Vemos una reducción del consumo de analgesia que se mantiene hasta un mes postratamiento (visita 2). La disminución de las prescripciones de los diferentes tipo de analgesia comparando la visita inicial respecto a la final son; grupo PRP, tipo 1 42,5%, tipo 2 100%, tipo 3 100% y grupo AH tipo 1 13.5%, tipo 2 40%, tipo 3 100%. Los pacientes que no precisan analgesia aumentan en ambos grupos siendo éste de un 325% grupo PRP y de un 100% en el AH. Es decir, de manera global encontramos un aumento de los pacientes que no precisan analgesia y una disminución de las prescripciones de todos los tipos de analgesia, siendo más marcado en el grupo de PRP, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (ver tabla 23, 24 y figuras 22 y 23).

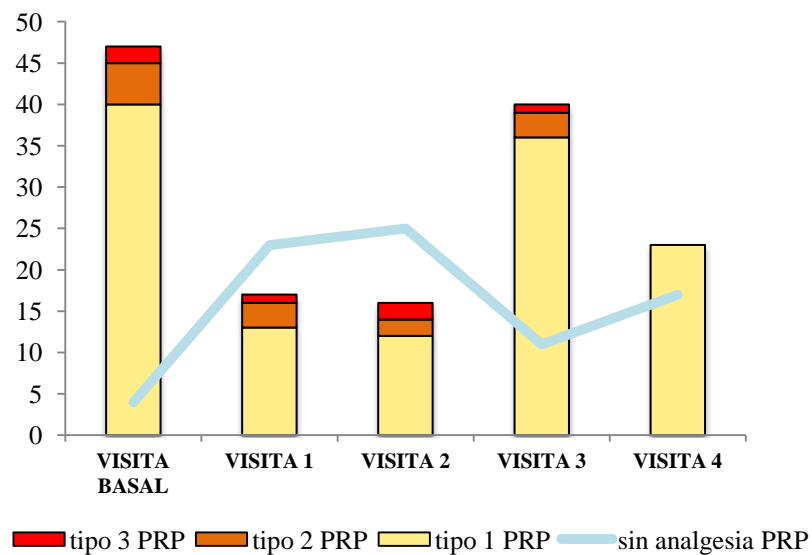


Figura 22: Evolución de las prescripciones del tipo de analgesia según escala de la OMS. Grupo experimental (PRP)

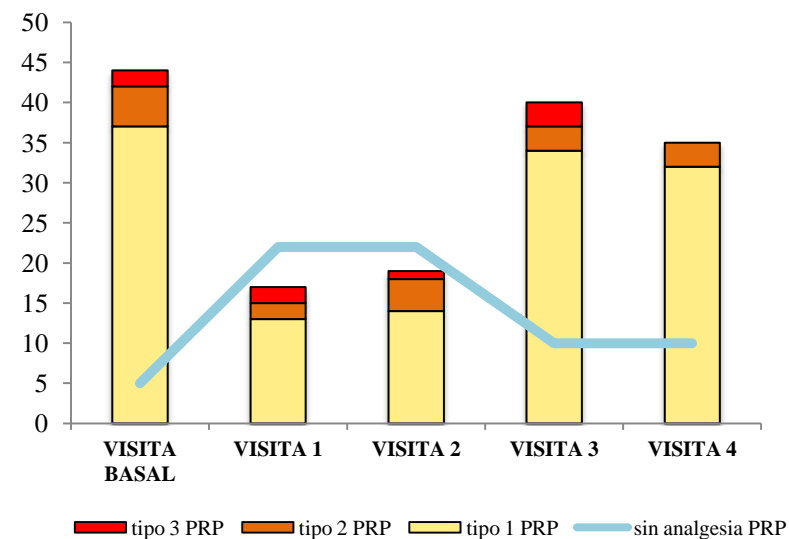


Figura 23: Evolución de las prescripciones del tipo de analgesia según escala de la OMS. Grupo control (AH)

Tabla 24: Pacientes sin analgesia por grupo de tratamiento.

Nº pacientes	AH	PRP	Total
Visital basal	5	4	9
Visita 1	22	23	45
Visita 2	22	25	47
Visita 3	10	11	21
Visita 4	10	17	27

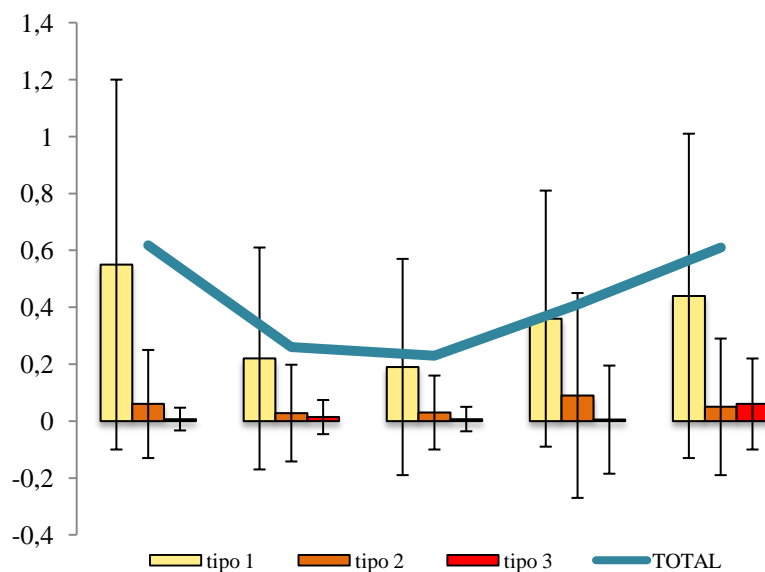
7.2.1.3.2 Dosis diaria definida

Al comparar las DDD de la visita basal respecto a la visita final vemos como disminuyen los tres tipos de manera global en un 13.3% (1,61% AH/ 24.5% PRP). Las menores cifras de DDD, al igual que en el tipo de analgesia, las encontramos tras un mes postratamiento. Desciende la prescripción global en un 73.3% (visita inicial respecto visita final; grupo control del 62.9% en el grupo experimental del 84.2%, ver tabla 25, figuras 24 y 25).

Tabla 25: DDD (media y DT) por grupo de tratamiento y visita.

DDD (media, DT)	AH N (%)	PRP N (%)	Total	p-value
BASAL				
Tipo 1	0.55 ±0.654	0.54±0.75	0.54±0.7	0.123
Tipo 2	0.06±0.19	0.03±0.11	0.05±0.16	
Tipo 3	0.007±0.04	0.004±0.2	0.006±0.33	
Total	0.62±0.76	0.57±0.74	0.6±0.74	
VISITA 1				
Tipo 1	0.22±0.39	0.15±0.33	0.19±0.36	0.784
Tipo 2	0.028±0.17	0.03±0.12	0.03±0.14	
Tipo 3	0.014±0.06	0.006±0.04	0.01±0.05	
Total	0.26±0.45	0.19±0.33	0.23±0.4	
VISITA 2				
Tipo 1	0.19 ±0.38	0.07±0.22	0.13±0.31	0.967
Tipo 2	0.03±0.13	0.02±0.07	0.02±0.11	
Tipo 3	0.007±0.043	0.003±0.02	0.006±0.33	
Total	0.23±0.42	0.09±0.24	0.16±0.35	
VISITA 3				
Tipo 1	0.36 ±0.45	0.32±0.45	0.34±0.45	0.501
Tipo 2	0.09±0.36	0.003±0.19	0.46±0.26	
Tipo 3	0.005±0.19	0.0003±0.001	0.03±0.13	
Total	0.41±0.48	0.34±0.46	0.38±0.47	
VISITA 4				
Tipo 1	0.44 ±0.57	0.42±0.79	0.43±0.69	0.320
Tipo 2	0.05±0.24	0.015±0.087	0.035±0.18	
Tipo 3	0.06±0.16	0±0	0.029±0.12	
Total	0.61±0.72	0.43±0.79	0.52±0.76	

Cuando estudiamos las DDD por tipo de analgesia encontramos una disminución de l consumo en ambos grupos; visita basal- visita 2 grupo AH tipo 1 65.5%, tipo 2 50% tipo 3 90%., grupo PRP ti po 1 87%, la tipo 2 33.5% y la tipo 3 25%. Esta mejoría se mantiene en el tiempo aunque no con la misma magnitud. El grupo experimental disminuye en mayor grado el consumo de DDD. Visita inicial-Visita final; grupo AH tipo 1 20% tipo 2 16.6%, tipo 3 14.2%, grupo PRP tipo 1 22.2%, tipo 2 50%, tipo 3 100%.



**Figura 24: Evolución de la DDD media por visita.
Grupo control (AH)**

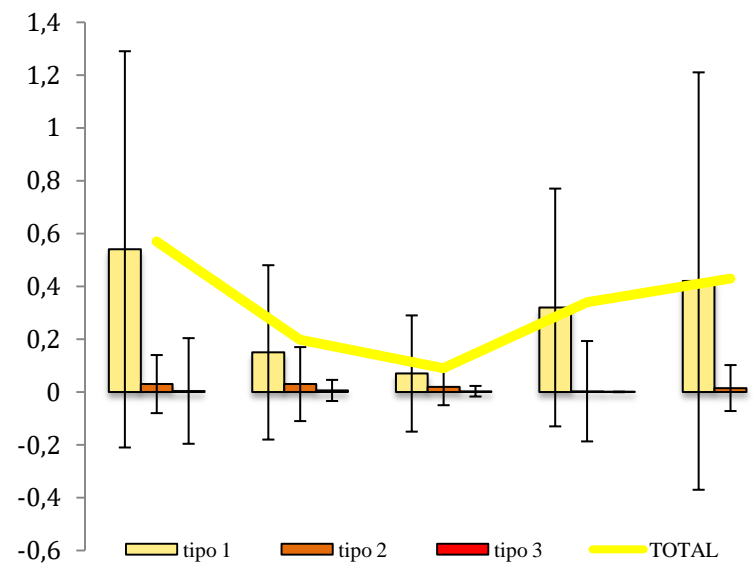


Figura 25: Evolución de la DDD media por visita. Grupo experimental (PRP)

7.2.1.3.3 Consumo de analgesia: cambio de dosis y escala

Se analiza en este apartado aquellos pacientes que presentan cambios en el consumo de analgesia. Al cuantificar los pacientes que aumentan la dosis de analgesia detro del primer mes tras el tratamiento encontramos un 10% de pacientes (PRP 7.9% AH 11,1%). Disminuyen el número de prescripciones un 63.9% (grupo AH) y un 78.9% (grupo PRP). Mientras que se mantienen sin cambios un 25% (AH) y un 13.2% (PRP). La diferencia entre el aumento de dosis en ambos grupos se dispara a partir de la visita 3 (6 meses) cuando aumenta hasta un 25 % en al grupo control y se mantiene en un 16.2 % grupo experimental. Ésta diferencia en el cambio se vuelve todavía mayor en la última visita cuando el 41.2% de los pacientes del grupo de AH precisan aumentar la DDD mientras que éste aumento es de un 20.6% en el grupo de PRP (ver figuras 26 y 27)

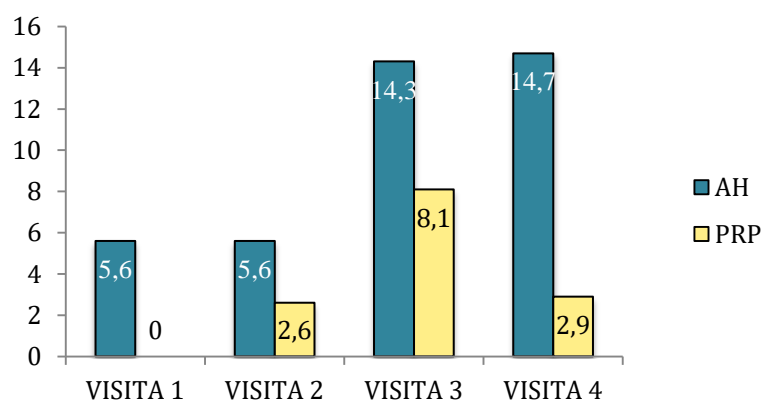


Figura 26: Evolución del aumento de escala de la OMS en el tiempo por grupos (%)

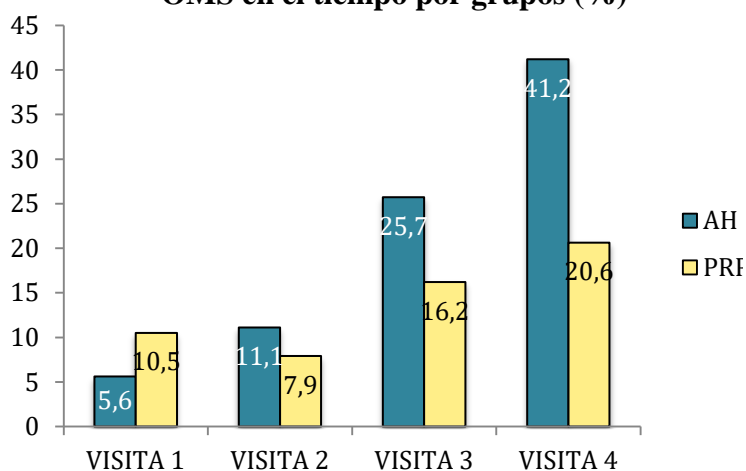


Figura 27: Evolución del aumento de DDD en el tiempo por grupos (%).

Cuando estudiamos la evolución de la escala de OMS por grupos vemos, al igual que en la evolución de las DDD, como a partir de la tercera visita (6 meses tras el tratamiento) aumenta el número de pacientes que precisaron aumentar su escala terapéutica. La necesidad de aumento de escala se mantiene en el grupo experimental en todas las visitas por debajo del 10%, mientras que en el grupo control es del 14%. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos (ver tabla 26).

Tabla 26: Evolución de dosis y escala en el tiempo por grupos de tratamiento				
	AH	PRP	Total	p-value
VISITA 1				
	DOSIS (N, %)			
Disminución	24 (66.7)	26 (68.4)	50 (67.6)	0.633
Sin cambio	10 (27.8)	8 (21.1)	18 (24.3)	
Aumento	2 (5.6)	4 (10.5)	6 (8.1)	
	ESCALA (N,%)			
Disminución	19 (52.8)	20 (52.6)	39 (52.7)	0.325
Sin cambio	15 (41.7)	18 (47.4)	33 (44.6)	
Aumento	2 (5.6)	0 (0)	2 (2.7)	
VISITA 2				
	DOSIS (N,%)			
Disminución	23 (63.9)	30 (78.9)	53 (71.6)	0.7
Sin cambio	9 (25)	5 (13.2)	14 (18.9)	
Aumento	4 (11.1)	3 (7.9)	7(9.5)	
	ESCALA (N, %)			
Disminución	18 (50)	22 (57.9)	40 (54.1)	0.34
Sin cambio	16 (44.4)	15(39.5)	31 (41.9)	
Aumento	2(5.6)	1(2.6)	3(4.1)	

VISITA 3				
DOSIS (N,%)				
Disminución	21 (60)	25 (67.6)	46 (63.9)	0.611
Sin cambio	5 (14.3)	6 (16.2)	11 (15.3)	
Aumento	9 (25.7)	6 (16.2)	15 (20.8)	
ESCALA (N, %)				
Disminución	9 (25.7)	11 (29.7)	20 (27.8)	0.692
Sin cambio	21 (60)	23 (62.2)	44 (61.1)	
Aumento	5 (14.3)	3 (8.1)	8 (11.1)	
VISITA 4				
DOSIS (N,%)				
Disminución	17 (50)	22 (64.7)	39 (57.4)	0.176
Sin cambio	3 (8.8)	5 (14.7)	8 (11.8)	
Aumento	14 (41.2)	7 (20.6)	21 (30.9)	
ESCALA (N, %)				
Disminución	9(26.5)	15(44.1)	24 (35.3)	0.118
Sin cambio	20 (58.8)	18 (52.9)	38 (55.9)	
Aumento	5 (14.7)	1(2.9)	6(8.8)	

Al estudiar agrupados los pacientes encontramos que un 50% disminuyen escala y dosis en ambos grupo sen la visita 1 y en la visita 2 (visita 1 PRP 52.6% - AH 52.8 %, visita 2 PRP 47.2% - PRP 57.9%). Este evento tan favorable disminuye a la mitad (AH 25.7% PRP 27%) en la visita a los 6 meses. No encontramos diferencias estadísticamente significativas, pero en la visita 4 se evidencia como un 44.1% de los pacientes del grupo de PRP disminuye dosis y escala mientras que en el grupo de AH encontramos solo un 23.5% (ver figura 28 y tabla 27).

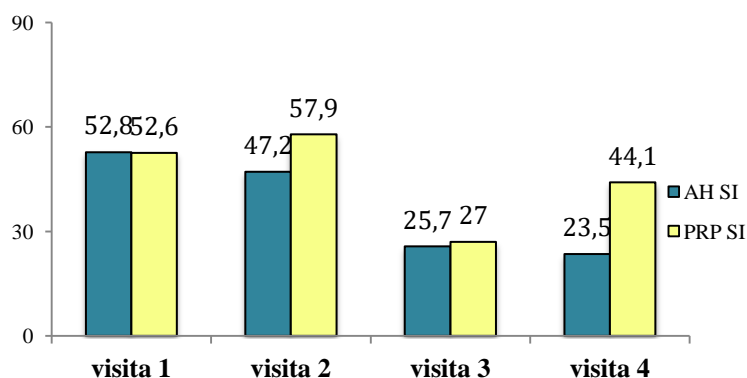


Figura 28 Disminución de escala y dosis por grupos y visitas

Tabla 27: Disminución de escala y dosis por visita y grupo de tratamiento

N (%)	AH	PRP	Total	p-value
VISITA 1				
NO	17 (47.2)	18(47.4)	35 (47.3)	0.58
SI	19 (52.8)	20(52.6)	39 (52.7)	
VISITA 2				
NO	19(52.8)	16(42.1)	35 (47.3)	0.246
SI	17 (47.2)	22(57.9)	39 (52.7)	
VISITA 3				
NO	26(74.3)	27(73)	53 (73.6)	0.556
SI	9(25.7)	10(27)	19(26.4)	
VISITA 4				
NO	26(76.5)	19(55.9)	45 (66.2)	0.073
SI	8(23.5)	15(44.1)	23(33.8)	

7.2.1.3.4 Consumo de analgesia y respondedores

Al analizar la analgesia en los respondedores con el paso del tiempo, se demuestra como en la primera y segunda visita más del 50% de los pacientes disminuyen la escala analgesia y la DDD. Este efecto positivo sigue en aumento en el grupo experimental durante las sucesivas visitas. El 63% de los pacientes del grupo experimental presentaban en la visita 3 y 4 una disminución de escala y de DDD, mientras que en el grupo control eran del 25%; en la visita 3 y del 33.3 % en la visita 4. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Con este análisis encontramos que aquellos pacientes que han respondido al inicio del estudio mantienen su respuesta analgésica hasta los 6 meses en grupo control y hasta el año en el grupo experimental (ver figura 29).

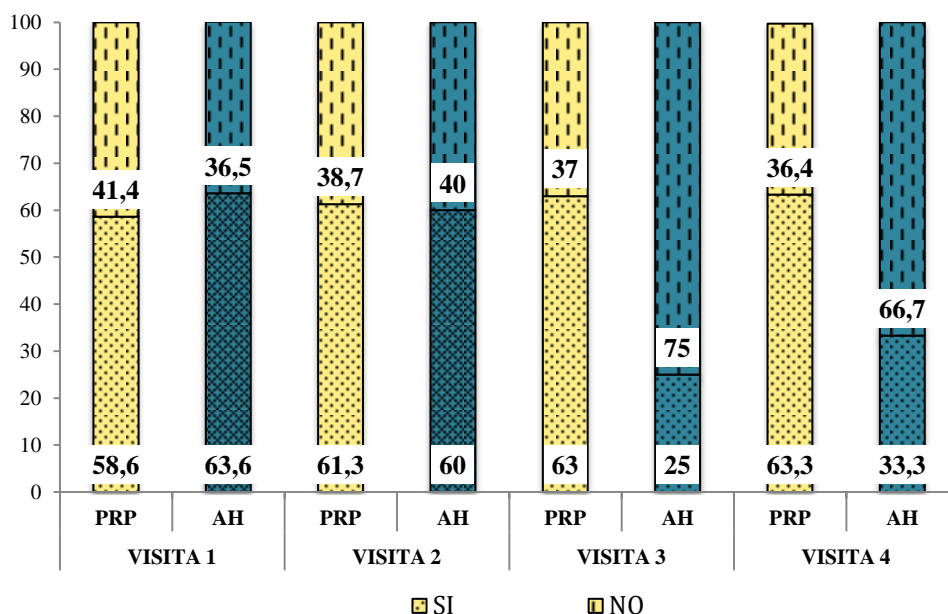


Figura 29: Evolución de la disminución de escala y dosis en respondedores por grupo de tratamiento (%).

Al observar los cambios del consumo de DDD en los pacientes respondedores vemos una diferencia de comportamiento de ambos grupos. El grupo control (AH) presenta una excelente respuesta inicial (77% de reducción) pero con el tiempo esta cifra se reduce hasta llegar al 66.7% (visita al año). Los pacientes que precisan aumento de DDD se cifran en un 4,5 % (visita 1) y aumenta progresivamente hasta el 20% (visita final). En el caso del grupo experimental observamos un comportamiento a la inversa. Se cifra en un 69% los en la visita 1, y un 86.4% visita final. El aumento de las DDD fue en la visita inicial del 4.5% y en la final 0% (ver figura 30 y 31, tabla 28).

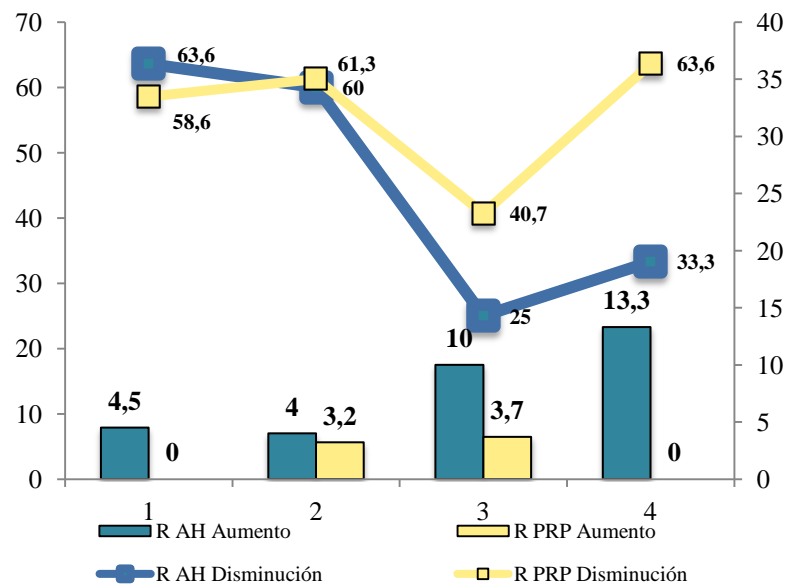


Figura 30 Evolución de los cambios de ESCALA analgésica por grupo de tratamiento en respondedores

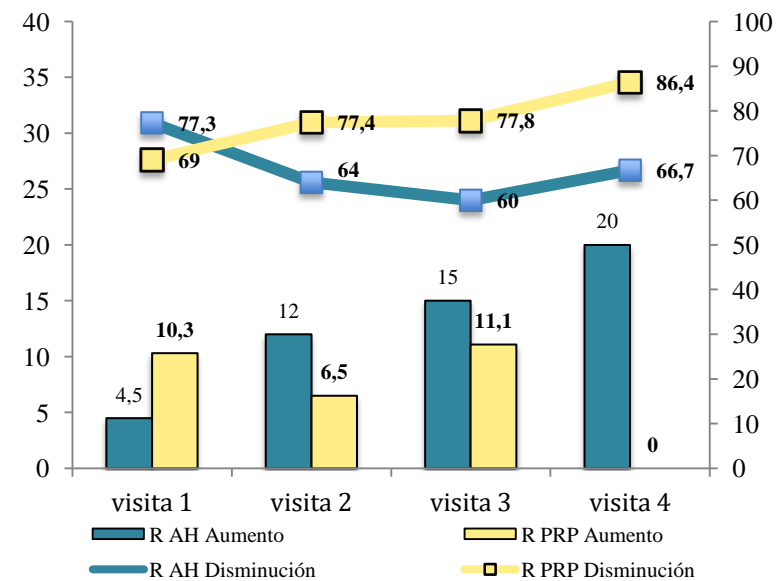


Figura 31: Evolución de los cambios de DDD por grupo de tratamiento en respondedores

El 60% de pacientes de ambos grupos disminuyen de escala analgésica dentro del primer mes postratamiento y solo se registró un 4% (grupo control) y un 3,2% (grupo experimental) de sujetos que precisaron el aumento de escala. A partir de los 6 meses empezamos a ver diferencias entre los grupos. Por un lado, en el grupo experimental encontramos un 40.7% (visita 3) y un 63,6 % (visita 4) de pacientes que reducen su escala analgésica. Mientras que en el grupo control estas cifras se reducen a un 25% (visita 3) y un 33.3% (visita 4).

Tabla 28: Cambios de dosis y escala por grupo de tratamiento y tipo de respondedor por visita

N(%)	GRUPO CONTROL			P valor	GRUPO EXPERIMENTAL			P valor
	NO R	SI R	TOTAL		NO R	SI R	TOTAL	
VISITA 1								
DOSIS								
Disminución	7 (50)	17 (77.3)	24 (66.7)	0.231	6 (66.7)	20 (69)	26 (68.4)	0.992
Sin cambio	6 (42.9)	4 (18.2)	10 (27.8)		2 (22.2)	6 (20.7)	8 (21.1)	
Aumento	1 (7.1)	1 (4.5)	2 (5.6)		1 (11.1)	3 (10.3)	4 (10.5)	
ESCALA								
Disminución	5 (35.7)	14 (63.6)	19 (52.8)	0.261	3 (33.3)	17 (58.6)	20 (52.6)	0.184
Sin cambio	8 (57.1)	7 (31.8)	15 (41.7)		6 (66.7)	12 (41.4)	18 (47.4)	
Aumento	1 (7.1)	1 (4.5)	2 (5.6)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
DISMINUCIÓN ESCALA Y DOSIS								
NO	9 (64.3)	8 (36.5)	17 (47.2)	0.102	6 (66.7)	12 (41.4)	18 (47.4)	0.184
SI	5 (35.7)	14 (63.6)	19 (52.8)		3 (33.3)	17 (58.6)	20 (52.6)	
VISITA 2								
DOSIS								
Disminución	7 (63.6)	16 (64)	23 (63.9)	0.955	6 (85.7)	24 (77.4)	30 (78.9)	0.444
Sin cambio	3 (27.3)	6 (24)	9 (25)		0 (0)	5 (16.1)	5 (13.2)	
Aumento	1 (9.1)	3 (12)	4 (11.1)		1 (14.3)	2 (6.5)	3 (7.9)	
ESCALA								
Disminución	3 (27.3)	15 (60)	18 (50)		3 (42.9)	19 (61.3)	22 (57.9)	0.538

Sin cambio	7 (63.6)	9 (36)	16 (44.4)	0.192	4 (57.1)	11 (35.5)	15 (39.5)	
Aumento	1 (9.1)	1 (4)	2 (5.6)		0 (0)	1 (3.2)	1 (2.6)	
DISMINUCIÓN ESCALA Y DOSIS								
NO	9 (81.8)	10 (40)	19 (52.8)		4 (57.1)	12 (38.7)	16 (42.1)	
SI	2 (18.2)	15 (60)	17 (47.2)	0.021	3 (42.9)	19 (61.3)	22 (57.9)	0.372
VISITA 3								
DOSIS								
Disminución	9 (60)	12 (60)	21 (60)		4 (40)	21 (77.8)	25 (67.6)	
Sin cambio	0 (0)	5 (25)	5 (14.3)	0.054	3 (30)	3 (11.1)	6 (16.2)	0.093
Aumento	6 (40)	3 (15)	9 (25.7)		3 (30)	3 (11.1)	6 (16.2)	
ESCALA								
Disminución	4 (26.7)	5 (25)	9 (25.7)		0 (0)	11 (40.7)	11 (29.7)	
Sin cambio	8 (53.3)	13 (65)	21 (60)	0.669	8 (80)	15 (55.6)	23 (62.2)	0.028
Aumento	3 (20)	2 (10)	5 (14.3)		2 (20)	1 (3.7)	3 (8.1)	
DISMINUCIÓN ESCALA Y DOSIS								
NO	11 (73.3%)	15 (75%)	26 (74.3%)		10 (100%)	17 (63%)	27 (73%)	
SI	4 (26.7%)	5 (25%)	9 (25.7%)	0.911	0 (0%)	10 (37%)	22 (57.9%)	0.024
VISITA 4								
DOSIS								
Disminución	7 (36.8)	10 (66.7)	17 (50)		3 (25)	19 (86.4)	22 (64.7)	
Sin cambio	1 (5.3)	2 (13.3)	3 (8.8)	0.081	2 (16.7)	3 (13.6)	5 (14.7)	0.000
Aumento	11 (57.9)	3 (20)	14 (41.2)		7 (58.3)	0 (0)	7 (20.6)	
ESCALA								
Disminución	4 (21.1)	5 (33.3)	9 (26.5)		1 (8.3)	14 (63.6)	15 (44.1)	
Sin cambio	12 (63.2)	8 (53.3)	20 (58.8)	0.723	10 (83.3)	8 (36.4)	18 (52.9)	0.005
Aumento	3 (15.8)	2 (13.3)	5 (14.7)		1 (8.3)	0 (0)	1 (2.9)	
DISMINUCIÓN ESCALA Y DOSIS								
NO	16 (84.2)	10 (66.7)	26 (76.5)	0.231	11 (91.7)	8 (36.4)	19 (55.9)	0.002
SI	3 (15.8)	5 (33.3)	8 (23.5)		1 (8.3)	14 (63.6)	15 (44.1)	

7.2.2 Correlación entre variables

Se han explorado las relaciones de dependencia entre las variables utilizadas, estudiando las correlaciones de las diferentes variables entre sí. No se ha encontrado correlación entre la edad-IMC, escala de Kellgren-Lawrence-edad, IMC-respondedor/no respondedor. Se han encontrado correlación netre las siguientes varibales.

7.2.2.1 IMC y escala Kellgren-Lawrence

Cuando estudiamos la relación entre el estadio evolutivo de la enfermedad (escala Kellgren-Lawrence) con el IMC encontramos una correlación estadísticamente significativa. Los valores medios de IMC eran inferiores en los pacientes con escala Kellgren-Lawrence grado 1 y 2, en comparación con los pacientes con escalas 3 y 4 ($p < 0.015$).

7.2.2.2 Respondedores y composición de PRP

Estudiamos las diferencias de composición de PRP y los pacientes respondedores-no respondedores (ver tabla 30 y 31). Se valoran las concentraciones celulares y de factores de crecimiento en ambos grupos en el tiempo. Encontramos como los respondedores al mes del tratamiento tenían concentraciones mayores de plaquetas (no respondedores $449[438-578] \times 10^3$ plaquetas/ μl , respondedores $565[481-666] \times 10^3$ plaquetas/ μl , $p < 0.044$). En la semana 24, encontramos como los respondedores tenían concentraciones de TGF β -1 de $34.573[22.990-43.536]$ ng/ml mientras que los respondedores tenían $20.615[11.253-30.516]$ ng/ml ($p < 0.024$).

Tabla 30: Respondedores grupo PRP y composición de PRP semana 4.							
P50 [p25-p75]	Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	IGF (ng/ml)	PDGF- AB (ng/ml)	TGFβ-1 (ng/ml)	VEGF (pg/ml)	ILβ1 (pg/ml)
No R	2.9 [2.22-4.96]	449 [438-578]	85.8 [42.6-89.5]	12.870 [10.696-14.914]	32.117 [9.499-35.363]	314.55 [173.85-385.275]	7.7 [7.7-10.8]
R	4.14 [2.23-5.84]	565 [481-666]	62.6 [52.45-84]	16.061 [13.392-18.996]	29.128 [18.018-42.099]	233.8 [92.05-296.45]	7.7 [7.7-7.7]
p	.559	.044	.969	.118	.418	.274	.126

NO R: No respondedor/ R: Respondedor

Tabla 31: Respondedores y composición de PRP semana 24.

P50 [p25-p75]	Leucocitos (x10³/μl)	Plaquetas (x10³/μl)	IGF (ng/ml)	PDGF- AB (ng/ml)	TGFβ-1 (ng/ml)	VEGF (pg/ml)	ILβ1 (pg/ml)
No R	4.31 [2.96-6.4]	558 [473-619.7]	80.3 [47.2-99.8]	13.540 [11.381- 15.863]	20.615 [11.253- 30.516]	240.45 [146.7- 555.6]	7.7 [7.7-7.7]
R	3.9 [2.22-5.13]	544 [468-672.3]	61.8 [52-80.2]	16.392 [13.384- 20.300]	34.573 [22.990- 43.536]	243.1 [87.7- 315.5]	7.7 [7.7-7.7]
p	.573	.643	.374	.119	.024	.555	.378

NO R: No respondedor/ R: Respondedor

7.2.2.3 Escalas y valores analíticos:

Escala EVA y valores analíticos:

Cuando analizamos la correlación entre la escala EVA y los niveles de PDGF-AB encontramos una correlación negativamente estadísticamente significativa en el grupo de respondedor en la visita 2 ($r = -0.446$, $p < 0.012$) y en el grupo tratado con PRP en la visita 2 y 3 (visita 2 $r = -0.433$, $p < 0.005$, visita 3 $r = -0.388$, $p < 0.018$). Es decir, a mayores niveles de EVA (mayor grado de dolor) encontramos menor valor de PDGF (factor “ protector “ de cartílago), ver tabla 32.

Encontramos una correlación moderada positiva entre los valores de ILβ1 (factor inflamatorio) y los valores de EVA en el grupo de respondedores ($r = 0.452$, $p < 0.018$). Y finalmente encontramos también una correlación entre los niveles de plaquetas y el EVA. Siendo esta correlación positiva alta en los pacientes no respondedores en la visita 4 ($r = 0.612$, $p < 0.034$). Y una correlación negativa baja en la población tratada con PRP ($r = -0.359$, $p < 0.029$ en la visita 3).

Escala HHS y valores analíticos:

La escala HHS encontramos una correlación moderada estadísticamente significativa en las visita 1 y 2 ($r = -0.382$, $p < 0.018$), $r = -0.402$, $p < 0.012$) en el grupo tratado con PRP y en los respondedores en la visita 1 ($r = -0.380$, $p < 0.042$). Es decir, a mayor nivel de HHS (clínicamente favorable) encontramos menor concentración de ILβ1 (factor proinflamatorio). También encontramos correlación entre los niveles de plaquetas y los no respondedores en la visita 1 ($r = 0.700$, $p < 0.036$).

Escala WOMAC y valores analíticos:

Al estudiar los valores de WOMAC global y sus subescalas encontramos una correlación positiva moderada entre la subescala dolor (mayor valor implica un resultado clínico desfavorable) y la IL β 1 (factor inflamatorio) en el grupo de PRP en la visita 2 ($r= 0.422$, $p<0.008$) y entre el WOMAC global y los respondedores de PRP ($r= 0.441$, $p<0.021$). Cuando analizamos el factor TGF β -1 vemos una correlación negativa baja ($r= -0.332$, $p<0.045$) en la visita 3 entre la subescala dolor y el grupo tratado con PRP, y una correlación positiva alta ($r= 0.818$, $p<0.024$) en la visita 1 entre los no respondedores en los niveles de TGF β -1 (con mayores niveles de TGF β -1 se correlaciona con mayor nivel de dolor).

Finalmente al correlacionar las variables PDGF-AB y WOMAC global encontramos en la visita 1 una correlación negativa moderada ($r= -0.39$, $p<0.037$), es decir, a mayor womac encontramos valores menores de PDGF-AB (factor antiinflamatorio) dentro del grupo de respondedores. Al correlacionar la Subescala rigidez se corroboraba esta correlación negativa ($r= -0.413$, $p<0.026$).

Sin embargo en el grupo de no respondedores encontramos Subescala rigidez una correlación positiva alta entre estas variables ($r= 0.818$, $p<0.027$), es decir, niveles altos de PDGF-AB (factor antiinflamatorio) en el grupo de no respondedores se correlacionaba con mayor rigidez en la subescala WOMAC. La rigidez de la subescala WOMAC también tenía una correlación positiva alta con los valores de leucocitos ($r= 0.748$, $p<0.013$).

7.2.2.4 Correlación entre factores de crecimiento y componentes celulares.

Al estudiar la correlación entre la concentración celular y la concentración de factores de crecimiento encontramos una correlación positiva leve con la cifras de PDGF-AB y la concentración de plaquetas ($r= 0.375$ $p<0.01$). No encontramos correlación entre los leucocitos de la solución PRP e ILB1 (ver tabla 32).

Tabla 32: Correlación entre escalas y composición de PRP .

ESCALA EVA			
	Población	Respondedores	No respondedores
Visita 2	PDGF-AB (r= -0.433, p <0.005)	PDGF-AB (r =-0.446, p<0.012)	-
Visita 3	PDGF-AB (r=-0.388, p<0.018) Plaquetas (r=-0.359, p<0.029)	ILβ1 (r=0.452, p<0.018)	-
Visita 4	-	-	Plaquetas (r =0.612, p<0.034)
ESCALA HHS			
Visita 1	ILβ1 (r=-0.382, p<0.018)	ILβ1 (r=-0.380, p<0.042)	-
Visita 2	ILβ1 (R =-0.402, p<0.012)	-	-
ESCALA WOMAC			
Visita 1	-	Global PDGF-AB (r=-0.39, p<0.037) Subescala rigidez (r=-0.413, p<0.026)	-
Visita 2	Subescala dolor ILβ1 (r=0.422, p<0.008)	-	Subescala Dolor TGFβ-1 (r=0.818, p<0.024) PDGF-AB Subescala rigidez (r= 0.818, p<0.027)
Visita 3	Subescala dolor TGFβ-1 (r=-0.332, p<0.045)	Global ILβ1 (r=0.441, p<0.021)	Subescala rigidez Leucocitos (r=0.748, p<0.013)
Coeficiente de correlación (Rho de Spearman)			

7.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

7.3.1 Modelo general

En el análisis descriptivo no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. Sin embargo dado su relevancia clínica se decidió incluir en el análisis multivariante las siguientes variables: Edad, sexo, IGF, PDGF, TGFB, VEGF, ILβ1, escala de Kellgren-Lawrence y grupo de tratamiento. Se realizó

el mismo procedimiento en cada visita de tratamiento. Tras realizar el análisis multivariante (tabla 33) mediante regresión logística binomial considerando como variable dependiente la respuesta clínica y controlado por las variables mencionadas anteriormente encontramos que en la visita 4 la escala Kellgren-Lawrence se relaciona de forma independiente con la respuesta clínica (11.51 OR, IC 95% 2.34-50.65, $p<0.03$, ver tabla 33)

7.3.2 Modelo respondedores PRP

En el análisis de regresión logística considerando el ser respondedor en el grupo de PRP como variable dependiente e incluyendo las variables clínicamente relevantes (edad, sexo, DDD total, IGF, PDGF-AB, TGF β , VEGF, IL β 1 y escala Kellgren-Lawrence) no encontramos ninguna variable relacionada de forma independiente con la respuesta clínica.

Tabla 33: Análisis multivariante modelo general respondedores visita 4				
Variable dependiente	OR	(IC 95%)		P
Edad	1.052	.991	1.116	.095
Sexo	1.046	.260	4.214	.949
IMC	1.1	.945	1.331	.190
Escala KL	11.518	2.340	56.692	.003
IGF	.988	.965	1.010	.283
PDGF-AB	1.000	1.000	1.000	.938
TGF β -1	1.000	1.000	1.000	.851
VEGF	1.001	.999	1.003	.255
IL β 1	1.101	.934	1.970	.251
Grupo tratamiento	2.544	.714	9.059	.150

8. Discusión

8.1 Eficacia de PRP versus AH:

8.1.1 Escalas clínicas y grupos de tratamiento

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia del tratamiento intraarticular de las infiltraciones de PRP comparándola con el AH. Para ello se registran las escalas WOMAC, HHS, EVA, y respondedor/no respondedor previas al tratamiento y en cada visita.

EVA

Existe un único metanálisis en la literatura publicado por Ye *et al*¹⁶². El autor concluye que las infiltraciones con PRP muestran superioridad en la escala EVA en las primeras visita tras el tratamiento (2 meses) postratamiento. En las otras variables no encuentra diferencias significativas. En nuestro estudio reafirmamos los resultados presentados por el autor. Encontramos una mejoría de la escala EVA de un 42.8% en el grupo experimental y de un 32.6% en el grupo control al mes de tratamiento. Esta mejoría se mantiene hasta los 6 meses sin diferencias estadísticamente significativas (mejoría del 28.5% en ambos grupos). Sante *et al*¹⁶⁰, encuentra una mejoría del 16.6% en el grupo control y un 33% en el grupo experimental con diferencias significativas tras un mes postratamiento (valores EVA en la visita basal = 6.32+- 1.7 AH/ 7.08 +-2 PRP; visita al mes= 5.27±1.6 AH / 4.73±3.4 PRP (P<0.01). Nuestros resultados presentan un mismo compartimiento evolutivo que estos autores, siendo nuestra respuesta de mayor envergadura pero sin diferencias entre los grupos.

HHS

En la escala HHS Ye *et al*¹⁶² y Battaglia *et al*¹⁶⁹ no encuentran diferencias estadísticamente significativas ni en la variación cronológica ni entre grupos de tratamiento. Nosotros evidenciamos una mejoría progresiva en el tiempo, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la visita final (p<0.05). Esto supone una mejoría del 36.6% en el grupo experimental versus un 7.8% en el grupo control respecto a la visita inicial (HHS Basal PRP 51.9[44.1-64.7] HHS AH Basal 55.8 [48.6-63.5].

WOMAC

En cuanto a la escala funcional WOMAC existe cierta disparidad entre los autores. Por un lado Sante *et al*¹⁶⁰ y Doria *et al*¹⁶¹ no encuentran diferencias significativas entre grupos. Sin embargo Dallari *et al*¹⁷⁰ reportan diferencias en la visita a los 2 meses (PRP 73 [95% IC, 68-78] y AH 59 [95% IC, 53-63] $p<0.002$) y a los 6 meses (PRP 72 [95% IC, 67-76] y AH 59 [95% IC, 54-65] $p<0.01$) tras el tratamiento. Nosotros no encontramos ninguna diferencia.

Respondedores/no respondedores

Doria *et al*¹⁶¹ reflexiona en su estudio sobre la necesidad de encontrar el perfil de paciente que se beneficie del uso de PRP para así evitar su uso aleatorio e indiscriminado. Cuando analizamos nuestros resultados en función de los pacientes respondedores observamos que, cronológicamente, el tiempo necesario para hacerse notorio el efecto de la infiltración es de un mes (respondedores PRP semana 1 76.3% respondedores semana 4 81.6%). En nuestros resultados también observamos como los pacientes que han sido respondedores en el grupo experimental se mantienen en esta categoría hasta el final del estudio a diferencia de los pacientes del grupo control sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (respondedores PRP visita 1º semana 76.3%, visita 6 meses 73.7%, visita al año 64.7%/respondedores AH visita 1º semana 61.6%, visita 6 meses 58.3%, visita 4 al año 44.1%). Sánchez *et al*¹⁵⁹ encuentran en su estudio prospectivo no controlado (1 infiltración semanal durante 3 semanas) un total de un 40% de pacientes respondedores a los 6 meses. Dallari *et al*¹⁷⁰, con el protocolo de 3 infiltraciones (1 semanalmente) encuentra a los 12 meses tras el tratamiento un total de 21.2% de pacientes respondedores en el grupo de PRP, un 16.2% en el grupo de AH y un 39.4% en el grupo AH+PRP. Sin encontrar diferencias entre los grupos.

No existe definido en la literatura un protocolo de administración de PRP validado que indique la frecuencia de dosificación según la patología a tratar. La acción biológica de las soluciones de plasma rico en plaquetas tiene lugar gracias a la acción de los factores de crecimiento presentes en el plasma y en los gránulos alfa del interior de las plaquetas. Oh *et al*¹¹⁹ en su estudio de cinética de liberación de factores demuestra que éstos tienen diferentes comportamientos de activación. Mientras que el TGF- β 1 y FGF se liberaban dentro de las primeras 24 horas tras la

estimulación, el PDGF-BB, el VEGF, la IL-1 y las MM-9 mantienen niveles de concentración estables hasta los 7 días tras la activación (tiempo máximo analizado). En estos estudios no analizan más allá de los 7 días tras la activación, no estudian la estabilidad de las proteínas, ni el tiempo de respuesta celular que culmina con el efecto clínico deseado.

El protocolo usado en la mayoría de estudios sobre artrosis se basa en realizar una infiltración semanalmente durante 3 semanas consecutivas. Se fundamentan en la vida media de la plaqueta en sangre periférica; que es, aproximadamente de 10 días. Todos los estudios publicados hasta la fecha sobre coxartrosis siguen estas directrices. Sin embargo en otras indicaciones clínicas encontramos diferentes dosificaciones. Fitzpatrick *et al*¹⁷¹ presentan en su metanálisis sobre tendinopatías 9 estudios que mostraron eficacia con una única infiltración. Torrero *et al*¹⁷² y Patel *et al*¹⁷³ en sus estudios sobre gonartrosis tratadas con PRP o AH defienden la efectividad del uso de una única infiltración. Hasta la fecha éste es el primer estudio que establece un protocolo de una única infiltración en cadera.

En resumen globalmente en cuanto a la eficacia del tratamiento experimental observamos una mejoría clínica en todas las escalas en ambos grupos tras 6 meses postratamiento. Siendo la mejoría mayor que la publicada en el resto de estudios (mejoría del EVA al mes postratamiento del 42.8% PRP, 35.7% AH $p > 0.05$, mejoría del WOMAC tras 6 meses postratamiento del 42% PRP y del 32,6% AH $p > 0.05$ y mejoría significativa del HHS del 36.6% PRP y del 7,8 % AH tras el año del tratamiento $p > 0.05$). Encontramos en todas las escalas mejores resultados en el grupo experimental. Sin embargo únicamente encontramos diferencias estadísticamente significativas en la valoración de HHS al año de tratamiento. Esta ausencia de significancia estadística creemos que es debido al reducido tamaño muestral del estudio.

Evidenciamos que aquellos pacientes que se categorizan como respondedores en el grupo experimental presentan una mejoría más prolongada en el tiempo que los pacientes respondedores del grupo control. Además con nuestro protocolo de infiltración única obtenemos un índice de pacientes respondedores mayor que los descritos en la literatura.

En nuestro ensayo, con el protocolo de infiltración aislada, tenemos mayores índices de respuesta y son más prolongados en el tiempo que los publicados. Este

argumento, junto con la disminución de la iatrogenia (1 infiltración versus 3 infiltraciones) y el abaratamiento del coste del tratamiento son la base para defender la dosificación única.

Creemos necesario más estudios que corroboren nuestro protocolo de infiltración única y valoren la biodisponibilidad de los factores de crecimiento en el tejido y su tiempo de acción celular más allá de los 7 días. Sería además necesario determinar con exactitud las características que hacen ser respondedores a estos pacientes.

8.2 Variables que influyen en la respuesta clínica:

Al analizar otros factores que influyen en la respuesta clínica medida como la variable ser respondedor no encontramos correlación ni con la edad, el sexo, la analgesia, ni el grupo de tratamiento. En la literatura no se ha descrito ninguna correlación con estas variables.

8.2.1 Estadío radiológico:

Al estudiar las variables que afectan a la respuesta clínica encontramos relevante el estadío radiológico evolutivo de la enfermedad. Los pacientes con escala Kellgren Lawrence grados 1-2 aumenta la probabilidad de ser respondedor ($p < 0.03$; OR 11.51 Intervalo de confianza al 95 % 2.34-56.69). Es decir, un estadío radiológico 1-2 KL aumenta la probabilidad 11 veces de ser respondedor al final del estudio. Estos datos concuerdan con los publicados por Dallari *et al*¹⁷⁰, que correlaciona positivamente la escala de Kellgren-Lawrence y los valores de EVA ($r = 0.392$, $p < 0.04$). En otras aplicaciones clínicas, como en la gonartrosis, se corroboran estos resultados. Cerza *et al*¹⁷⁴ encuentran peores resultados en aquellos pacientes con escala Kellgren-Lawrence grado 3 en el grupo tratado con PRP, mientras que no encuentra relación en el grupo tratado con AH. Filardo *et al*¹⁷⁵ encuentra una tendencia favorable al tratamiento con PRP en aquellos pacientes con afectación radiológica menor o igual a 2 en la escala Kellgren-Lawrence.

Por lo tanto, creemos que al indicar una infiltración de cadera debemos seleccionar a pacientes en estadios radiológicos grado 1-2 KL para obtener los resultados clínicos óptimos.

8.2.2 Analgesia:

Encontramos de manera global en nuestro ensayo una disminución de la prescripción analgésica tanto cualitativa (disminución del escala analgésica) como cuantitativa (disminución del consumo de DDD).

Migliore *et al*¹⁷⁶ en su estudio retrospectivo abierto multicéntrico encuentra una disminución del 49% del analgésico tipo 1 tras los 3 meses postratamiento. Battaglia *et al*¹⁶⁹ reporta en su estudio una disminución del consumo tipo 1 en el tiempo y entre grupos después del primer mes tras el tratamiento. Lo cifra en un 76% en el grupo experimental y en un 29% en el grupo control. En nuestra serie, al mes del tratamiento, la analgesia tipo 1 descendió en un 70% en el grupo experimental y un 67.6% en el grupo control. La analgesia tipo 2 disminuyó en un 60% y la tipo 3 100%. Con estos datos podemos concluir que nuestros resultados respecto al consumo de analgesia son mejores que los publicados hasta la fecha.

Cuando analizamos el efecto de la analgesia sobre los pacientes respondedores no encontramos diferencias significativas frente al gold standard. Pero se observa, únicamente en el grupo experimental, un perfil de consumo menor y prolongado en el tiempo (índice de respondedores con disminución de escala y dosis visita inicial en el grupo de AH= 63.6% vs grupo PRP 58.6% visita final grupo AH=33.3% vs grupo PRP=63.6%).

En resumen, encontramos una disminución global del consumo de analgesia (DDD y tipo de analgesia) a los 6 meses postratamiento en ambos grupos. No hay diferencias significativas respecto al grupo control pero el perfil de consumo de analgesia en el grupo experimental es mejor y más duradero.

8.2.3 Composición de solución PRP:

Composición celular

En el estudio se realiza una centrifugación simple a baja velocidad basada en el pipeteo de la fracción plasmática. Buscábamos una solución pobre en leucocitos y hematíes con concentraciones de plaquetas menores que los sistema de doble centrifugación.

Existen en la literatura múltiples estudios que intentan correlacionar las velocidades de centrifugación y la composición celular. Las velocidades de centrifugación lentas tal y como demuestran Amanda *et al*¹¹⁷ y Dugrillon *et al*¹¹⁶

proporcionan altos índices de viabilidad plaquetaria. Al comparar nuestros resultados encontramos diferencias en el rendimiento a pesar de realizar la centrifugación al mismo tiempo y velocidad. Mientras que estos autores obtienen un $79 \pm 7.8\%$ en plaquetas y un $8.7 \pm 3.7 \%$ en leucocitos con un volumen de 3.5 ml de sangre periférica, en nuestro estudio encontramos un rendimiento del 44.82 % en la composición de plaquetas y un 10.55% en leucocitos con un volumen de 10 ml. Esta diferencia encontrada radica precisamente en el cantidad de sangre extraída y centrifugada.

Kushida *et al*¹⁷⁷ caracterizan 7 preparados comerciales obteniendo una concentración que oscilaba entre 891×10^3 a 1521×10^3 plaquetas/ μ l, hematíes 2822×10^3 /mL a 3558×10^3 /mL, leucocitos 0.3×10^3 a 26.1×10^3 /mL. Outdelaar *et al*¹²² en su revisión sistemática engloba a la mayor parte de kits comerciales y encuentra elevada variabilidad en los resultados. Las fuerzas de centrifugación utilizadas oscilaban entre los 350-2008 g y los tiempos totales de centrifugación entre 5-21 minutos, obteniendo concentraciones celulares muy dispares.

En nuestro estudio obtenemos un índice de concentración plaquetaria de 2.24 con un rendimiento del 44.82%, una concentración plaquetaria media de 586.2×10^3 plaquetas/ μ l, una concentración leucocitaria de 3.87×10^3 leucocitos/ μ l y una concentración de hematíes de 0.05×10^3 / μ l. Obtenemos una concentración plaquetaria baja con elevada pureza a nivel de leucocitos y hematíes. Estos resultados demuestran que la centrifugación simple a bajas velocidades con pipeteo de la fracción plasmática garantiza concentraciones plaquetarias suficientes con una pureza extrema en la composición del resto de componentes celulares.

La concentración óptima de plaquetas para la reparación y regeneración tisular se cifra en 3-5 veces la concentración en sangre periférica. Haynesworth *et al*¹⁷⁸ demostró en su estudio *in vitro* como respondían las células mesenquimales a partir de concentración de 1000×10^3 plaquetas/ μ para iniciar una respuesta celular local. Por otro lado, se ha descrito que concentraciones celulares mayores de 6 veces la concentración en sangre periférica pueden producir un efecto inhibitorio¹⁶³.

En nuestro estudio obtenemos una concentración plaquetaria media en el grupo de PRP de $566 \pm 145 \times 10^3$ plaquetas/ μ l con un aumento de 2.22 veces la concentración en sangre periférica. Al estudiar los resultados clínicos y analíticos encontramos diferencias significativas entre los grupos de respondedores y no

respondedores en cuanto a la concentración de plaquetas (visita 2 grupo no respondedor $480.14 \pm 97.60 \times 10^3$ plaquetas/ μl mientras que los respondedores tenían $585.74 \pm 148.62 \times 10^3$ plaquetas/ μl $p < 0.04$).

Además encontramos una correlación positiva alta con los valores de EVA y los pacientes no respondedores en la visita final del tratamiento ($r = 0.612$, $p < 0.034$), es decir, aquellos pacientes con valores altos de EVA tenían valores altos de concentración plaquetaria en la solución de PRP ($572.88 \pm 214.21 \times 10^3$ plaquetas/ μl).

No hay consenso en la literatura respecto al ratio plaquetas/leucocitos ideal ni sobre la concentración de citoquinas y factores de crecimiento. Sin embargo, existe cada vez más evidencia que la indicación del tipo de PRP (pobre o rico en leucocitos) debe establecerse basándose en el tejido diana. Sundman *et al*¹⁷⁹, afirma que la efectividad del PRP se debe atribuir al balance óptimo entre el efecto anabólico de los factores de crecimiento y el efecto catabólico de las citoquinas junto con un adecuado ratio de concentración de plaquetas/leucocitos para promocionar la regeneración tisular. Riboh *et al*¹⁸⁰ defiende el uso de soluciones pobres en leucocitos para tratamiento de la gonartrosis. Mientras que Fitzpatrick *et al*¹⁷¹ en su metaanálisis abogan por el uso de soluciones ricas en leucocitos en el tratamiento de tendinopatías crónicas. Oh *et al*¹¹⁹ encuentran en las dobles centrifugaciones mayores concentraciones celulares, tanto plaquetas como leucocitos junto con mayores concentraciones de IL- β 1 y MMP-9. El autor relaciona estas soluciones con la disminución de la reparación celular osteoarticular.

Nuestra preparación contiene una concentración leucocitaria baja ($7.37 \pm 1.62 \times 10^3/\mu\text{l}$). En los pacientes respondedores en la visita a los 6 meses encontramos una correlación positiva alta y significativa entre los resultados de la subescala rigidez del WOMAC y la concentración de leucocitos ($4.9 \pm 2.9 \times 10^3/\mu\text{l}$) ($r = 0.748$, $p < 0.013$). No encontramos correlación entre un ratio plaquetas/leucocitos y respuesta clínica ni correlación entre la concentración leucocitaria y los valores de IL- β 1.

Este estudio es el primero que encuentra correlación entre los resultados de composición celular y resultados clínicos. Encontramos diferencias en las concentraciones plaquetarias de los pacientes respondedores y no respondedores al mes. Los niveles plaquetarios de la solución de PRP se correlacionan con la respuesta en la escala EVA al final del tratamiento, al igual que la concentración leucocitaria se correlaciona con el WOMAC (subescala rigidez). Con estos hallazgos podemos

concluir que es importante tener en cuenta la concentración plaquetaria y leucocitaria de nuestra solución de PRP para poder obtener el resultado clínicos deseado.

La variabilidad interindividual, la variabilidad en la velocidad y tiempo de centrifugación, las diferentes vías de activación junto con los diferentes sistemas de análisis conllevan a productos con diferentes concentraciones celulares y diferentes concentraciones de factores de crecimiento. Todos estos parámetros suponen para el clínico un reto cuando busca la solución de PRP eficaz. Sin embargo debemos conocer cuando valoramos un sistema de preparación factores como el volumen inicial de sangre, el sistema de centrifugación; simple o doble, la velocidad y el tiempo de centrifugación y el sistema de pipeteo: capa leucocitaria o capa plasmática para poder orientarnos sobre el producto final que obtendremos. Teniendo en cuenta estos parámetros, junto con la concentración celular basal del propio paciente el clínico deberá escoger la solución adecuada para cada paciente en función del tejido a tratar.

Para el tratamiento de afecciones articulares degenerativas se deben utilizar soluciones pobres en leucocitos, es decir, sistemas de preparación con centrifugaciones simples y pipeteo basado en capa plasmática teniendo en cuenta el volumen de sangre periférica extraído.

Composición factores de crecimiento:

La complejidad de la comparación de los diferentes estudios de PRP radica en la variabilidad de los kits utilizados. La variabilidad del recuento celular obtenido es muy amplia pero nada significativa si la comparamos con la concentración de factores de crecimiento. A diferencia de la composición celular en la literatura no existe ninguna referencia sobre la concentración de factores de crecimiento que debemos obtener.

Oudelaar *et al*¹²² en su revisión sistemática compara la concentración de factores entre los diferentes kits comerciales y no encuentra diferencias significativas. El autor explica que estos resultados se deben a los diferentes sistemas de ELISA utilizados, junto con la variabilidad de las preparaciones.

Kushida *et al*¹⁷⁷ en su estudio sobre comparación de diferentes preparados comerciales obtienen las siguientes concentraciones de factores; PDGF-AB 93.5ng/mL-12.2.ng/mL, TGF-β1 entre 1.71- 0.38 ng/mL y el VEGF entre 47-38ng/ml. Destaca además que el kit con mayor producción de plaquetas no era que obtenía las mayores

concentraciones de PDGF. Castillo et al¹⁸¹ con la comparación de tres kits comerciales (Cascade, GPS II, Magellan) encuentra concentraciones de PDGF-AB (9.7 ± 3.6 , 18.7 ± 12.8 , 34.4 ± 10.7 ng/ml respectivamente), concentraciones TGF- β 1 (0.1 ± 0.08 , 0.1 ± 0.08 , 0.2 ± 0.1 ng/ml) y concentraciones de VEGF (0.3 ± 0.3 , 2.4 ± 1.1 , 1.2 ± 0.8 ng/ml). Dallari et al¹⁷⁰ encuentra unas cocentraciones de factores IL-1 0.53 (0.1-1.22) ng/ml, TGF- β 1 38(15-88) ng/ml, VEGF 0.31(0.06-0.57) ng/ml.

Nosotros encontramos en nuestro ensayo unas cifras de PDGF-AB 17.88 ± 7.47 ng/ml, TGF- β 1 33.48 ± 20.59 ng/ml, VEGF 5.53 ± 20.52 ng/ml, IL-1 0.23 ± 1.88 ng/ml con unas concentraciones celulares bajas. Observamos al igual que Oudelaar et al¹²² elevada variabilidad en los resultados lo que dificulta la comparación entre los estudios.

La concentración idónea y el equilibrio de estos factores es hoy en día una incógnita. Dallari et al¹⁷⁰ son los pioneros en encontrar correlación entre citoquinas y la respuesta clínica. Encuentran correlación entre los valores de EVA y la IL-10 ($r=0.392$; $p<0.04$). Louis et al¹⁸² siguiendo esta línea de investigación encuentra correlación entre los valores de WOMAC a los 3 meses del tratamiento con la concentración de PDGF-AB y TGF β -1. Los pacientes no respondedores presentan altas dosis de PDGF-AB ($7.6 \pm 3.2 \times 10^4$ ng/ml vs $13.2 \pm 49.6 \times 10^4$ ng/ml, $P \leq 0.009$) y TGF- β 1 ($16.8 \pm 40.8 \times 10^4$ pg/ml vs $240.6 \pm 42.7 \times 10^4$ pg/ml; $p \leq 0.03$).

En nuestro estudio, a diferencia del autor, encontramos que los pacientes respondedores a los 6 meses del tratamiento tenían mayores concetraciones de TGF- β 1 (respondedores $1749.432 \pm 693.38 \times 10^4$ pg/ml vs $1371.6 \pm 329.41 \times 10^4$ pg/ml). No encontramos diferencias en la concentración PDGF-AB pero sí existe una correlación negativa moderada entre la cocentración de PDGF-AB y el nivel de EVA en los pacientes respondedores al mes del tratamiento ($r=-0.446$, $p<0.012$). Encontramos correlación negativa en los respondedores en la escala WOMAC y los niveles de PDGF-AB (visita 1 $r=-0.39$, $P<0.037$) y en la subescala rigidez del WOMAC (visita 1, $r=-0.413$, $p<0.026$). En el grupo de no respondedores tras un mes del tratamiento encontramos correlación nuevamente entre la subescala rigidez del WOMAC y el PDGF-AB ($r=0.818$, $p<0.027$).

Además encontramos mayor número de factores y citoquinas correlacionados con la respuesta; correlación positiva moderada entre los niveles de IL- β 1 y el EVA en los pacientes respondedores tras los 6 meses postratamiento ($r=0.452$, $p<0.018$).

correlación negativa baja entre el HHS y los niveles de IL- β 1 ($r=-0.38$ $p<0.042$) y positiva moderada entre el WOMAC y la IL- β 1(visita 3 $r=0.441$, $p<0.021$).

Por lo tanto, podemos concluir que la composición de factores de crecimiento es crucial para obtener el resultado clínico deseado. Estos hallazgos pioneros e incipientes son el primer paso para establecer la concentración de factores óptima para el tratamiento de los procesos osteoartrosicos.

Correlación entre la concetración celular y factores de crecimiento

Al definir las características de una solución de PRP muchas publicaciones utilizan la concentración celular como marcador de calidad. Sin embargo otros autores defienden que la concentración celular plaquetaria no predice la concentración de factores ¹¹⁹. Oudelaar *et al* ¹²² afirma en su revisión sistemática que existe una tendencia a que los preparados con elevadas concentraciones de plaquetas y leucocitos presenten elevadas concentraciones de VEGF.

Kushida *et al*¹⁷⁷ sugieren que la cocentración de PDGF se debe considerar un marcador de concentración de factores al comparar los métodos de preparación de PRP, dada su correlación con las plaquetas y su bajo índice de variabilidad.

Oh *et al*¹¹⁹ evidencian en su estudio sobre correlación entre composición celular- y concentración de factores de crecimiento que la clave es el factor estudiado. Encuentran correlación positiva alta entre el PDGF-concentración plaquetaria ($r=0.71$, $p<0.02$) y VEGF-concentración plaquetaria($r=0.71$, $p<0.02$). Sin embargo no encuentran correlación con los niveles de TGF-B1, ni FGF. A nivel leucocitario encuentran correlación entre la concentración de leucocitos y MMP-9 ($r=0.938$, $p<.01$). Pero no encuentra correlación entre la concentración de leucocitos e IL-1 .

En nuestro estudio encontramos algunos resultados similares a los autores. Correlación positiva leve con la cifras de PDGF-plaquetas de la solución de PRP ($r=0.375$ $p<0.01$) y no encontramos correlación entre los leucocitos de la solución PRP e IL- β 1. Sin embargo sí encontramos correlación entre la concentración de plaquetas - TGB1 ($R=0.392$, $p<0.01$). No encontramos correlación entre los valores de VEGF-plaquetas. Al correlacionar los factores con los niveles de sangre periférica encontramos correlación leve entre el nivel de plaquetas en sangre periférica y el TGFB ($r=0.388$, $P<0.001$).

La elevada variabilidad de los factores de crecimiento conlleva un reto para el clínico al comparar los estudios. Oh *et al*¹¹⁹ estudia la variabilidad de las concentraciones de factores de crecimiento interindividuales y encuentra que el factor con mayor coeficiente de variabilidad era el FGF y el menor el PDGF. En el análisis de las citoquinas el autor concluye que tienen un patrón de liberación similar entre individuos pero se caracterizan por su elevada variabilidad interindividual y no se correlacionan con los componentes celulares.

Nosotros encontramos los siguientes coeficientes de variación; IGF 43.29%, PDGF 41.79%, TGF-1 61.5%, VEGF 378.41%, IL-1 819.37%. Además como hemos mencionado con anterioridad encontramos una correlación positiva baja PDGF-plaquetas de la solución de PRP ($r= 0.375$ $p<0.01$). Coincidimos con Oh *et al*¹¹⁹ en la baja variabilidad del PDGF y la altísima variabilidad de las citoquinas. Sin embargo, no compartimos la idea de Kushida *et al*¹⁷⁷ en la que afirma que un elevado número de plaquetas garantizan mayor concentración de factores de crecimiento, ya que únicamente hemos encontrado correlación con dos factores en nuestra muestra; PDGF y TGF-1. Discrepamos en que el PDGF se pueda utilizar como un marcador de concentración de factores. Con nuestros resultados podemos concluir que el PDGF es un factor que se correlaciona con los valores plaquetarios. Por ello la concentración de plaquetas nos podría indicar de manera indirecta la concentración de PDGF en nuestra solución pero en ningún caso sería un marcador de concentración de factores de crecimiento.

8.2. Efectos adversos, retiradas y seguridad

En nuestro ensayo utilizamos un procedimiento de preparación de PRP por sistema abierto en campana de flujo laminar cumpliendo las garantías exigibles de calidad según el informe V1/23052013 de la AEMPS y el documento de comité técnico de inspección de 7/06/2014 del Ministerio de Sanidad sobre “Garantías Mínimas de Calidad en la Producción de Plasma Rico en Plaquetas PRP. No existe en la literatura estudios que informen sobre la seguridad microbiológica en la preparación del PRP de los sistemas abiertos. En nuestro caso tuvimos un caso de contaminación de una muestra de PRP por *S. Hominis*. El *Staphylococcus hominis* es un *Staphylococcus coagulasa negativo*, es un grupo bacteriano considerado flora oportunista de la piel. La contaminación de la muestra fue reportada a las autoridades

sanitarias, se realizó un seguimiento clínico exhaustivo del paciente sin ninguna repercusión clínica.

Existen descritos efectos adversos leves tras la infiltración ecoguiada de PRP y AH. Dallari *et al*¹⁷⁰ encuentra una reacción dolorosa transitoria en 13 pacientes que recibieron el tratamiento de AH+PRP. Battalgia *et al*⁸³ describe un caso de una hematoma superficial en la zona de punción que se resolvió de manera espontánea. Sanchez *et al*¹⁵⁹ informa de un caso de un rash cutáneo tras la segunda infiltración de PRP. No encontramos en nuestra muestra efectos adversos graves relacionados con el fármaco del estudio ni con el procedimiento de infiltración.

Se registraron 6 eventos de efectos adversos graves no relacionados con el tratamiento; la artroplastia de cadera (N=4 41.4% en el grupo experimental y una N=2 48.6% en el grupo control). Al inicio de nuestro estudio un total de 9 pacientes, un 12.1% de la muestra, se encontraba en lista de espera quirúrgica. El 66.7% se sometió finalmente a la cirugía mientras que el 33.3% restante canceló el procedimiento. En la literatura no se describen retiradas por intervención quirúrgica ni suspensión de procedimientos quirúrgicos por mejoría clínica. Nuestro ensayo es el primero en el que se describen estos hallazgos.

Con los hallazgos de nuestro estudio y los encontrados en la literatura podemos afirmar que la preparación de PRP mediante sistema abierto en sala blanca con campana de flujo laminar es un procedimiento aséptico y fiable. Además la infiltración ecoguiada de cadera es un procedimiento seguro sin efectos adversos graves asociados.

9. Limitaciones

1. La principal limitación del estudio en su tamaño muestral. El no haber obtenido resultados sinigificativos en la comparación de ambos grupos de tratamiento creemos que es debido al número de pacientes incluidos. La inclusión estuvo limitada el presupuesto del estudio.
2. Desde el punto de vista analítico nos hubiera gustado poder realizar el análisis ELISA por duplicado para poder comprobar la reproducibilidad de los datos con el objetivo de minimizar los errores analíticos.
3. Nos hubiera gustado ampliar el número de factores crecimiento y citoquinas (IL-10, MMP-9) a analizar. El cuantificar y correlacionar la combinación de ellas con la respuesta clínica y el estudio de su variabilidad seran fruto de nuevos estudios.
4. Tras el análisis de los datos hemos encontrado dificultades en el análisis de la analgesia. Creemos conveniente en el diseño de los próximos estudios la protocolización de los rescates analgésicos.

10. Conclusiones

1. La infiltración de Plasma Rico en Plaquetas es eficaz para el tratamiento de la coxartrosis en términos de mejoría funcional, reducción del dolor y disminución del consumo de analgesia.
2. La infiltración de Plasma Rico en Plaquetas no es inferior al ácido Hialurónico de Alto Peso Molecular en el tratamiento de la coxartrosis.
3. En pacientes seleccionados (respondedores) el efecto terapéutico de una infiltración de Plasma Rico en Plaquetas es superior a largo plazo que la infiltración de Ácido Hialurónico
4. La respuesta clínica tras la infiltración de Plasma Rico en Plaquetas es notoria tras un mes postratamiento.
5. El tratamiento con una única infiltración de Plasma Rico en Plaquetas es efectivo para el tratamiento de la coxartrosis.
6. Los tratamientos con infiltraciones deben indicarse en coxartrosis con estadios evolutivos 1-2 de Kellgren-Lawrence.
7. Las infiltraciones de Plasma Rico en Plaquetas y de Ácido Hialurónico disminuyen la necesidad del consumo de analgesia durante 6 meses tras el tratamiento, con mayor impacto en el grupo de PRP.
8. Los sistemas de preparación de PRP abiertos, cumpliendo la normativa vigente (técnica de asepsia en sala blanca y campana de flujo laminar), son un procedimiento seguro para la obtención de PRP.
9. Las soluciones de Plasma Rico en Plaquetas pobres en leucocitos se correlacionan con una mejor respuesta clínica en la coxartrosis

10. Existe correlación entre la concentración de factores de crecimiento y la escalas de respuesta clínica. Se relaciona la IL β 1 con la escala EVA, HHS, WOMAC, el PDGF con el WOMAC y la escala EVA y el TGF β con la escala WOMAC.

11. Existe correlación entre el nivel de plaquetas y PDGF

11. Bibliografía

1. Monfort Faure J, Benito-Ruiz P. *Artrosis : Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento*. Editorial Médica Panamericana; 2010.
https://www.google.es/search?q=Manual+SER+de+la+artrosis.+IM%26C,+S.A+Madrid,+2002%3B&source=lnms&sa=X&ved=0ahUKEwj5LDV7dfbAhWmIsAKHSn2DWAQ_AUICSgA&biw=1312&bih=759&dpr=1. Accessed June 16, 2018.
2. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81(9):646-656.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14710506>. Accessed June 16, 2018.
3. Giménez Basallote S, Gimeno Marqués A, Panero Hidalgo P, Casals Sánchez JL. Recomendaciones de buena práctica clínica en artrosis. *Semer - Med Fam*. 2008;34(3):143-148. doi:10.1016/S1138-3593(08)71867-7
4. Murray, Christopher J. L, Lopez AD. The Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. *Harvard Schoool Public Heal behalf if Worls Heal Organ Wolrd Bank*. 1996.
5. Kamaruzaman H, Kinghorn P, Oppong R. Cost-effectiveness of surgical interventions for the management of osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):183. doi:10.1186/s12891-017-1540-2
6. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville M. HCUP Nationwide Inpatient Sample (NIS). Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). 2011.
7. Loza E, Lopez-Gomez JM, Abasolo L, et al. Economic burden of knee and hip osteoarthritis in Spain. *Arthritis Rheum*. 2009;61(2):158-165.
doi:10.1002/art.24214
8. López-Armada MJ, Carames B., Cillero-Pastor B BF. Physiopathology of arthrosis: what is the state of the Art?., *Rev Esp Reum*. 2004;31::379-93.
9. Aspden RM, Scheven BA, Hutchison JD. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism. *Lancet (London, England)*. 2001;357(9262):1118-1120. doi:10.1016/S0140-6736(00)04264-1
10. Hashimoto S, Ochs RL, Komiya S, Lotz M. Linkage of chondrocyte apoptosis and cartilage degradation in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum*.

- 1998;41(9):1632-1638. doi:10.1002/1529-0131(199809)41:9<1632::AID-ART14>3.0.CO;2-A
11. Hwang H, Kim H. Chondrocyte Apoptosis in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2015;16(11):26035-26054. doi:10.3390/ijms161125943
 12. de Lange-Brokaar BJE, Ioan-Facsinay A, van Osch GJVM, et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthr Cartil*. 2012;20(12):1484-1499. doi:10.1016/j.joca.2012.08.027
 13. Hunter DJ, Gerstenfeld L, Bishop G, et al. Bone marrow lesions from osteoarthritis knees are characterized by sclerotic bone that is less well mineralized. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):R11. doi:10.1186/ar2601
 14. Henrotin Y, Pesesse L, Sanchez C. Subchondral bone in osteoarthritis physiopathology: State-of-the art and perspectives. *Biomed Mater Eng*. 2009;19(4-5):311-316. doi:10.3233/BME-2009-0596
 15. Wei Y, Bai L. Recent advances in the understanding of molecular mechanisms of cartilage degeneration, synovitis and subchondral bone changes in osteoarthritis. *Connect Tissue Res*. 2016;57(4):245-261. doi:10.1080/03008207.2016.1177036
 16. Egloff C, Hügle T, Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13583. doi:10.4414/smw.2012.13583
 17. Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor- α from cells. *Nature*. 1997;385(6618):729-733. doi:10.1038/385729a0
 18. Nishida K, Doi T, Matsuo M, et al. Involvement of nitric oxide in chondrocyte cell death in chondro-osteophyte formation. *Osteoarthr Cartil*. 2001;9(3):232-237. doi:10.1053/joca.2000.0380
 19. Johnson K, Jung A, Murphy A, Andreyev A, Dykens J, Terkeltaub R. Mitochondrial oxidative phosphorylation is a downstream regulator of nitric oxide effects on chondrocyte matrix synthesis and mineralization. *Arthritis Rheum*. 2000;43(7):1560-1570. doi:10.1002/1529-0131(200007)43:7<1560::AID-ANR21>3.0.CO;2-S
 20. Geng Y, Blanco FJ, Cornelissson M, Lotz M. Regulation of cyclooxygenase-2

- expression in normal human articular chondrocytes. *J Immunol*. 1995;155(2):796-801. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7608556>. Accessed June 16, 2018.
21. Fermor B, Haribabu B, Weinberg JB, Pisetsky DS, Guilak F. Mechanical stress and nitric oxide influence leukotriene production in cartilage. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;285(3):806-810. doi:10.1006/bbrc.2001.5237
 22. Jotanovic Z, Mihelic R, Sestan B, Dembic Z. Role of Interleukin-1 Inhibitors in Osteoarthritis. *Drugs Aging*. 2012;29(5):343-358. doi:10.2165/11599350-000000000-00000
 23. Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:561459. doi:10.1155/2014/561459
 24. Claessen KMJA, Ramautar SR, Pereira AM, Smit JWA, Biermasz NR, Kloppenburg M. Relationship between insulin-like growth factor-1 and radiographic disease in patients with primary osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthr Cartil*. 2012;20(2):79-86. doi:10.1016/j.joca.2011.11.012
 25. Blaney Davidson EN, van der Kraan PM, van den Berg WB. TGF-beta and osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2007;15(6):597-604. doi:10.1016/j.joca.2007.02.005
 26. Osteoarthritis: care and management Osteoarthritis: care and management Clinical guideline. 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177/resources/osteoarthritis-care-and-management-pdf-35109757272517>. Accessed August 11, 2018.
 27. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 1991;34(5):505-514. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2025304>. Accessed June 16, 2018.
 28. KELLGREN JH, LAWRENCE JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13498604>. Accessed June 16, 2018.
 29. Gold GE, Cicuttini F, Crema MD, et al. OARSI Clinical Trials Recommendations: Hip imaging in clinical trials in osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2015;23(5):716-731. doi:10.1016/j.joca.2015.03.004

30. World Health Organisation. Cancer Pain Relief and Palliative Care. Report of the WHO Expert Committee on Cancer Pain Relief and Active Supportive Care, 1989; WHO Technical Report Series No. 804.
<http://apps.who.int/medicinedocs/en/q/>. Published 1998. Accessed August 18, 2018.
31. Azevedo São Leão Ferreira K, Kimura M, Jacobsen Teixeira M. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? *Support Care Cancer*. 2006;14(11):1086-1093. doi:10.1007/s00520-006-0086-x
32. Siles M, Ávila L G V. *Sistema de Codificación de Principios Activos y Dosis Diarias Definidas Del INSALUD*. Madrid; 2002. doi:84-351-0397-8
33. Navarro Collado MJ, Peiró Moreno S, Ruiz Jareño L, Payá Rubio A, Hervás Juan MT, López Matéu P. Validez de la escala de cadera de Harris en la rehabilitación tras artroplastia de cadera. *Rehabilitación*. 2005;39(4):147-154. doi:10.1016/S0048-7120(05)74337-1
34. Escobar A, Quintana JM, Bilbao A, Azkárte J, Güenaga JI. Validation of the Spanish Version of the WOMAC Questionnaire for Patients with Hip or Knee Osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2002;21(6):466-471.
doi:10.1007/s100670200117
35. López Alonso SR, Martínez Sánchez CM, Romero Cañadillas AB, Navarro Casado F, González Rojo J. Propiedades métricas del cuestionario WOMAC y de una versión reducida para medir la sintomatología y la discapacidad física. *Atención Primaria*. 2009;41(11):613-620. doi:10.1016/j.aprim.2009.02.005
36. E. Batlle-Gualda, J. Esteve-Vives, MC. Piera Riera, R. Hargreaves JC. Translation and adaptation to Spanish of the WOMAC questionnaire specific for knee and hip Osteoarthritis. *Rev Esp Reum*. 1999;26:0.
37. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(S11):S240-S252.
doi:10.1002/acr.20543
38. McConnell S, Kolopack P, Davis AM. The Western Ontario and McMaster

- Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties. *Arthritis Rheum.* 2001;45(5):453-461.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11642645>. Accessed June 16, 2018.
39. Bellamy N, Kirwan J, Boers M, et al. Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip, and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III. *J Rheumatol.* 1997;24(4):799-802. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9101522>. Accessed June 16, 2018.
 40. Escobar A, Vrotsou K, Bilbao A, Quintana JMA, García Pérez L, Herrera-Espiñeira C. [Validation of a short form of the function dimension of the WOMAC questionnaire]. *Gac Sanit.* 2011;25(6):513-518.
doi:10.1016/j.gaceta.2011.06.003
 41. Hoeksma HL, Van Den Ende CHM, Runday HK, Heering A, Breedveld FC. Comparison of the responsiveness of the Harris Hip Score with generic measures for hip function in osteoarthritis of the hip. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(10):935-938. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12972470>. Accessed June 16, 2018.
 42. Pham T, van der Heijde D, Altman R., et al. OMERACT-OARSI Initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthr Cartil.* 2004;12(5):389-399.
doi:10.1016/j.joca.2004.02.001
 43. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2010;18(4):476-499. doi:10.1016/j.joca.2010.01.013
 44. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2005;64(5):669-681.
doi:10.1136/ard.2004.028886
 45. Benito-Ruiz P. Guías y recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la artrosis: en busca del consenso. *Semin la Fund Española Reumatol.* 2012;13:3-8. doi:10.1016/S1577-3566(12)72134-6
 46. CADIME. Tratamiento del dolor crónico no oncológico. *Bol Ter Andal.*

- 2015;30(4).
47. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(2):54-67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12718745>. Accessed June 16, 2018.
 48. Altman R, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16(1):321. doi:10.1186/s12891-015-0775-z
 49. Kikuchi T, Yamada H, Fujikawa K. Effects of high molecular weight hyaluronan on the distribution and movement of proteoglycan around chondrocytes cultured in alginate beads. *Osteoarthr Cartil*. 2001;9(4):351-356. doi:10.1053/joca.2000.0395
 50. Karna E, Miltlyk W, Surazyński A, Pałka JA. Protective effect of hyaluronic acid on interleukin-1-induced deregulation of β 1-integrin and insulin-like growth factor-I receptor signaling and collagen biosynthesis in cultured human chondrocytes. *Mol Cell Biochem*. 2008;308(1-2):57-64. doi:10.1007/s11010-007-9612-5
 51. Homandberg GA, Ummadi V, Kang H. The role of insulin-like growth factor-I in hyaluronan mediated repair of cultured cartilage explants. *Inflamm Res*. 2004;53(8):396-404. doi:10.1007/s00011-004-1276-y
 52. Belcher C, Yaqub R, Fawthrop F, Bayliss M, Doherty M. Synovial fluid chondroitin and keratan sulphate epitopes, glycosaminoglycans, and hyaluronan in arthritic and normal knees. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:299-307. <https://pdfs.semanticscholar.org/2ebc/c55ae001e9f2a09374caf9907546079cef45.pdf>. Accessed June 16, 2018.
 53. Wang C-T, Lin Y-T, Chiang B-L, Lin Y-H, Hou S-M. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2006;14(12):1237-1247. doi:10.1016/j.joca.2006.05.009
 54. Greenberg DD, Stoker A, Kane S, Cockrell M, Cook JL. Biochemical effects of two different hyaluronic acid products in a co-culture model of

- osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2006;14(8):814-822.
doi:10.1016/j.joca.2006.02.006
55. Campo GM, Avenoso A, Nastasi G, et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2011;1812(9):1170-1181.
doi:10.1016/j.bbadis.2011.06.006
56. FORSEY R, FISHER J, THOMPSON J, STONE M, BELL C, INGHAM E. The effect of hyaluronic acid and phospholipid based lubricants on friction within a human cartilage damage model. *Biomaterials.* 2006;27(26):4581-4590. doi:10.1016/j.biomaterials.2006.04.018
57. Hiraoka N, Takahashi KA, Arai Y, et al. HYALURONAN AND INTERMITTENT HYDROSTATIC PRESSURE SYNERGISTICALLY SUPPRESSED MMP-13 AND IL-6 EXPRESSIONS IN OSTEOBLASTS FROM OA SUBCHONDRAL BONE. *Osteoarthr Cartil.* 2009;17:S97.
doi:10.1016/S1063-4584(09)60186-2
58. Ishijima M, Nakamura T, Shimizu K, et al. Different changes in the biomarker CTX-II following intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with knee osteoarthritis: a multi-center randomized controlled study. *Osteoarthr Cartil.* 2013;21:S292. doi:10.1016/j.joca.2013.02.612
59. Gomis A, Miralles A, Schmidt RF, Belmonte C. Intra-articular injections of hyaluronan solutions of different elastoviscosity reduce nociceptive nerve activity in a model of osteoarthritic knee joint of the guinea pig. *Osteoarthr Cartil.* 2009;17(6):798-804. doi:10.1016/j.joca.2008.11.013
60. Bellamy N, Campbell J, Welch V, Gee TL, Bourne R, Wells GA. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005321.
doi:10.1002/14651858.CD005321.pub2
61. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treatment of Knee Osteoarthritis. *JAMA.* 2003;290(23):3115.
doi:10.1001/jama.290.23.3115
62. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and

- pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465-474.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22563589>. Accessed June 16, 2018.
63. Lieberman JR, Engstrom SM, Solovyova O, Au C, Grady JJ. Is Intra-Articular Hyaluronic Acid Effective in Treating Osteoarthritis of the Hip Joint? *J Arthroplasty*. 2015;30(3):507-511. doi:10.1016/j.arth.2013.10.019
 64. Piccirilli E, Oliva F, Murè MA, et al. Viscosupplementation with intra-articular hyaluronic acid for hip disorders. A systematic review and meta-analysis. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2016;6(3):293-299.
doi:10.11138/mltj/2016.6.3.293
 65. Wu B, Li Y-M, Liu Y-C. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections in hip osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017;8(49):86865-86876. doi:10.18632/oncotarget.20995
 66. Brocq O, Tran G, Breuil V, Grisot C, Flory P, Euller-Ziegler L. Hip osteoarthritis: short-term efficacy and safety of viscosupplementation by hylan G-F 20. An open-label study in 22 patients. *Joint Bone Spine*. 2002;69(4):388-391. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12184436>. Accessed June 16, 2018.
 67. Conrozier T, Vignon E. Is there evidence to support the inclusion of viscosupplementation in the treatment paradigm for patients with hip osteoarthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 23(5):711-716.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16173254>. Accessed June 16, 2018.
 68. Vad VB, Sakalkale D, Sculco TP, Wickiewicz TL. Role of hylan G-F 20 in treatment of osteoarthritis of the hip joint. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84(8):1224-1226. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12917864>.
Accessed June 16, 2018.
 69. Berg P, Olsson U. Intra-articular injection of non-animal stabilised hyaluronic acid (NASHA) for osteoarthritis of the hip: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 22(3):300-306. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15144123>. Accessed June 16, 2018.
 70. Caglar-Yagci H, Unsal S, Yagci I, Dulgeroglu D, Ozel S. Safety and efficacy of ultrasound-guided intra-articular hylan G-F 20 injection in osteoarthritis of the hip: a pilot study. *Rheumatol Int*. 2005;25(5):341-344. doi:10.1007/s00296-004-0441-5

71. Migliore A, Tormenta S, Massafra U, et al. Repeated ultrasound-guided intra-articular injections of 40mg of Hyalgan® may be useful in symptomatic relief of hip osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2005;13(12):1126-1127. doi:10.1016/j.joca.2005.08.001
72. Tikiz C, Unlü Z, Sener A, Efe M, Tüzün C. Comparison of the efficacy of lower and higher molecular weight viscosupplementation in the treatment of hip osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2005;24(3):244-250. doi:10.1007/s10067-004-1013-5
73. Qvistgaard E, Christensen R, Torp-Pedersen S, Bliddal H. Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline. *Osteoarthr Cartil.* 2006;14(2):163-170. doi:10.1016/j.joca.2005.09.007
74. Conrozier T, Bertin P, Bailleul F, et al. Clinical response to intra-articular injections of hylan G-F 20 in symptomatic hip osteoarthritis: the OMERACT-OARSI criteria applied to the results of a pilot study. *Jt Bone Spine.* 2006;73(6):705-709. doi:10.1016/j.jbspin.2006.02.008
75. Migliore A, Tormenta S, Martin Martin LS, et al. The symptomatic effects of intra-articular administration of hylan G-F 20 on osteoarthritis of the hip: clinical data of 6 months follow-up. *Clin Rheumatol.* 2006;25(3):389-393. doi:10.1007/s10067-005-0052-x
76. Gaston MS, Tiemessen CH, Philips JE. Intra-articular hip viscosupplementation with synthetic hyaluronic acid for osteoarthritis: efficacy, safety and relation to pre-injection radiographs. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2007;127(10):899-903. doi:10.1007/s00402-007-0363-2
77. Rennesson-Rey B, Rat A-C, Chary-Valckenaere I, et al. Does joint effusion influence the clinical response to a single Hylan GF-20 injection for hip osteoarthritis? *Jt Bone Spine.* 2008;75(2):182-188. doi:10.1016/j.jbspin.2007.05.017
78. Migliore A, Tormenta S, Massafra U, et al. Intra-articular administration of hylan G-F 20 in patients with symptomatic hip osteoarthritis: tolerability and effectiveness in a large cohort study in clinical practice. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(5):1309-1316. doi:10.1185/030079908X291930
79. Richette P, Ravaud P, Conrozier T, et al. Effect of hyaluronic acid in

- symptomatic hip osteoarthritis: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):824-830. doi:10.1002/art.24301
80. Spitzer AI, Bockow BI, Brander VA, et al. Hylan G-F 20 Improves Hip Osteoarthritis: A Prospective, Randomized Study. *Phys Sportsmed.* 2010;38(2):35-47. doi:10.3810/psm.2010.06.1781
 81. Eyigör C, Pirim A, Eyigör S, Uyar M. Efficacy of intraarticular hyaluronic acid injection through a lateral approach under fluoroscopic control for advanced hip osteoarthritis Floroskopik lateral yaklaşımla intraartiküler hyaluronik asit enjeksiyonunun ileri evre kalça osteoartritinde etkinliği. https://www.journalagent.com/agri/pdfs/AGRI_22_4_139_144.pdf. Accessed June 16, 2018.
 82. Atchia I, Kane D, Reed MR, Isaacs JD, Birrell F. Efficacy of a single ultrasound-guided injection for the treatment of hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):110-116. doi:10.1136/ard.2009.127183
 83. Battaglia M, Guaraldi F, Vannini F, et al. Efficacy of ultrasound-guided intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for hip osteoarthritis. *Orthopedics.* 2013;36(12):e1501-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24579221>. Accessed June 16, 2018.
 84. Dallari D, Stagni C, Rani N, et al. Ultrasound-Guided Injection of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid, Separately and in Combination, for Hip Osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2016;44(3):664-671. doi:10.1177/0363546515620383
 85. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas. <https://www.aemps.gob.es/en/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf>. Accessed June 16, 2018.
 86. Wroblewski AP, Mejia HA, Wright VJ. Application of Platelet-Rich Plasma to Enhance Tissue Repair. *Oper Tech Orthop.* 2010;20(2):98-105. doi:10.1053/J.OTO.2009.10.006
 87. Ware JA CB. Platelet Morphology, Biochemistry and function. *Williams' Hematol.* 1994.
 88. Cañizares Proaño C. Las plaquetas: su morfología, fisiología y patología consideraciones sobre las enfermedades hemorrágicas y trombóticas. 1997.

- <http://repositorio.educacionsuperior.gob.ec/handle/28000/902>. Accessed June 16, 2018.
89. Gresele P, Fuster V, López JA, Vermynen J. PLATELETS IN HEMATOLOGIC AND CARDIOVASCULAR DISORDERS A Clinical Handbook. www.cambridge.org/9780521881159. Accessed June 16, 2018.
 90. Ombrello C, Block RC, Morrell CN. Our Expanding View of Platelet Functions and Its Clinical Implications. *J Cardiovasc Transl Res*. 2010;3(5):538-546. doi:10.1007/s12265-010-9213-7
 91. Pujol-Moix N. Anatomía ultramicroscópica de las plaquetas. Interrelaciones estructura-función. In: *Trombocitopenias*. ; 2002.
 92. Ebbeling L, Robertson C, McNicol A, Gerrard JM. Rapid ultrastructural changes in the dense tubular system following platelet activation. *Blood*. 1992;80(3):718-723. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1322202>. Accessed June 16, 2018.
 93. Bermejo Vega N. Papel del calcio en la secreción de los gránulos alfa y densos en plaquetas humanas. 2013. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=25754>. Accessed June 16, 2018.
 94. Patel-Hett S, Wang H, Begonja AJ, et al. The spectrin-based membrane skeleton stabilizes mouse megakaryocyte membrane systems and is essential for proplatelet and platelet formation. *Blood*. 2011;118(6):1641-1652. doi:10.1182/blood-2011-01-330688
 95. MAYNARD DM, HEIJNEN HFG, HORNE MK, WHITE JG, GAHL WA. Proteomic analysis of platelet α -granules using mass spectrometry. *J Thromb Haemost*. 2007;5(9):1945-1955. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02690.x
 96. Italiano JE, Richardson JL, Patel-Hett S, et al. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet granules and differentially released. *Blood*. 2007;111(3):1227-1233. doi:10.1182/blood-2007-09-113837
 97. King SM, Reed GL. Development of platelet secretory granules. *Semin Cell Dev Biol*. 2002;13(4):293-302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243729>. Accessed June 16, 2018.
 98. Lopez de Argumento, Gonzalez de Durana M GL. Inyección intra-articular de plasma rico en plaquetas para el tratamiento de la artrosis de rodilla. *Minist*

- Sanidad, Serv Soc e Igualdad Serv Evaluación Tecnol Sanit del País Vasvo.* 2013;(Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).
https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/2014_osteba_publicacion/es_def/adjuntos/Inyeccion Intra-articular.pdf. Accessed June 16, 2018.
99. Gaissmaier C, Koh JL, Weise K. Growth and differentiation factors for cartilage healing and repair. *Injury*. 2008;39(1):88-96.
doi:10.1016/j.injury.2008.01.035
 100. Tyler JA. Insulin-like growth factor 1 can decrease degradation and promote synthesis of proteoglycan in cartilage exposed to cytokines. *Biochem J*. 1989;260(2):543-548. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2788408>. Accessed June 16, 2018.
 101. Worster AA, Brower-Toland BD, Fortier LA, Bent SJ, Williams J, Nixon AJ. Chondrocytic differentiation of mesenchymal stem cells sequentially exposed to transforming growth factor- β 1 in monolayer and insulin-like growth factor-I in a three-dimensional matrix. *J Orthop Res*. 2001;19(4):738-749.
doi:10.1016/S0736-0266(00)00054-1
 102. Ekenstedt KJ, Sonntag WE, Loeser RF, Lindgren BR, Carlson CS. Effects of chronic growth hormone and insulin-like growth factor 1 deficiency on osteoarthritis severity in rat knee joints. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3850-3858. doi:10.1002/art.22254
 103. Dore S, Pelletier J-P, Dibattista JA, Tardif G, Brazeau P, Martel-Pelletier J. Possible Role of IGF-1-Binding Proteins. *ARTHRITIS Rheum*. 1994;37(2):253-263. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.1780370215>. Accessed June 16, 2018.
 104. Diao H, Wang J, Shen C, et al. Improved cartilage regeneration utilizing mesenchymal stem cells in TGF-beta1 gene-activated scaffolds. *Tissue Eng Part A*. 2009;15(9):2687-2698. doi:10.1089/ten.TEA.2008.0621
 105. Ludin A, Sela JJ, Schroeder A, Samuni Y, Nitzan DW, Amir G. Injection of vascular endothelial growth factor into knee joints induces osteoarthritis in mice. *Osteoarthr Cartil*. 2013;21(3):491-497. doi:10.1016/j.joca.2012.12.003
 106. Hamilton JL, Nagao M, Levine BR, Chen D, Olsen BR, Im H-J. Targeting VEGF and Its Receptors for the Treatment of Osteoarthritis and Associated Pain. *J Bone Miner Res*. 2016;31(5):911-924. doi:10.1002/jbmr.2828

107. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang C-Q, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014;4(1):3-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24932440>. Accessed June 16, 2018.
108. Mishra A, Harmon K, Woodall J, Vieira A. Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(7):1185-1195.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740373>. Accessed June 16, 2018.
109. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy.* 2012;28(7):998-1009.
doi:10.1016/j.arthro.2012.04.148
110. Magalon J, Chateau AL, Bertrand B, et al. DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2016;2(1):e000060. doi:10.1136/bmjsem-2015-000060
111. Davis VL, Abukabda AB, Radio NM, et al. Platelet-Rich Preparations to Improve Healing. Part II: Platelet Activation and Enrichment, Leukocyte Inclusion, and Other Selection Criteria. *J Oral Implantol.* 2014;40(4):511-521.
doi:10.1563/AAID-JOI-D-12-00106
112. Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br.* 2009;91(8):987-996.
doi:10.1302/0301-620X.91B8.22546
113. Lei H, Gui L, Xiao R. The effect of anticoagulants on the quality and biological efficacy of platelet-rich plasma. *Clin Biochem.* 2009;42(13-14):1452-1460.
doi:10.1016/j.clinbiochem.2009.06.012
114. Gulliksson H. Storage of platelets in additive solutions: the effect of citrate and acetate in in vitro studies. *Transfusion.* 1993;33(4):301-303.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8480349>. Accessed June 16, 2018.
115. Etulain J. Platelets in wound healing and regenerative medicine. *Platelets.* February 2018:1-13. doi:10.1080/09537104.2018.1430357
116. Dugrillon A, Eichler H, Kern S, Klüter H. Autologous concentrated platelet-

- rich plasma (cPRP) for local application in bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002;31(6):615-619. doi:10.1054/ijom.2002.0322
117. Perez AGM, Lana JFSD, Rodrigues AA, Luzo ACM, Belangero WD, Santana MHA. Relevant aspects of centrifugation step in the preparation of platelet-rich plasma. *ISRN Hematol*. 2014;2014:176060. doi:10.1155/2014/176060
118. Amable PR, Carias RBV, Teixeira MVT, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4(3):67. doi:10.1186/scrt218
119. Oh JH, Kim W, Park KU, Roh YH. Comparison of the Cellular Composition and Cytokine-Release Kinetics of Various Platelet-Rich Plasma Preparations. *Am J Sports Med*. 2015;43(12):3062-3070. doi:10.1177/0363546515608481
120. Yin W, Qi X, Zhang Y, et al. Advantages of pure platelet-rich plasma compared with leukocyte- and platelet-rich plasma in promoting repair of bone defects. *J Transl Med*. 2016;14(1):73. doi:10.1186/s12967-016-0825-9
121. de Melo BAG, Martins Shimojo AA, Marcelino Perez AG, Duarte Lana JFS, Andrade Santana MH. Distribution, recovery and concentration of platelets and leukocytes in L-PRP prepared by centrifugation. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2018;161:288-295. doi:10.1016/j.colsurfb.2017.10.046
122. Oudelaar BW, Peerbooms JC, Huis in 't Veld R, Vochteloo AJH. Concentrations of Blood Components in Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems: A Review of the Literature. *Am J Sports Med*. January 2018:036354651774611. doi:10.1177/0363546517746112
123. Kobayashi Y, Saita Y, Nishio H, et al. Leukocyte concentration and composition in platelet-rich plasma (PRP) influences the growth factor and protease concentrations. *J Orthop Sci*. 2016;21(5):683-689. doi:10.1016/j.jos.2016.07.009
124. Peterson JM, Barbul A, Breslin RJ, Wasserkrug HL, Efron G. Significance of T-lymphocytes in wound healing. *Surgery*. 1987;102(2):300-305. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3497461>. Accessed June 17, 2018.
125. Dohle E, El Bagdadi K, Sader R, Choukroun J, James Kirkpatrick C, Ghanaati S. Platelet-rich fibrin-based matrices to improve angiogenesis in an *in vitro* co-culture model for bone tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12(3):598-610. doi:10.1002/term.2475

126. D'asta F, Halstead F, Harrison P, Zecchi Orlandini S, Moiemmen N, Lord J. The contribution of leucocytes to the antimicrobial activity of platelet-rich plasma preparations: A systematic review. *Platelets*. 2018;29(1):9-20. doi:10.1080/09537104.2017.1317731
127. Burnouf T, Chou M-L, Wu Y-W, Su C-Y, Lee L-W. Antimicrobial activity of platelet (PLT)-poor plasma, PLT-rich plasma, PLT gel, and solvent/detergent-treated PLT lysate biomaterials against wound bacteria. *Transfusion*. 2013;53(1):138-146. doi:10.1111/j.1537-2995.2012.03668.x
128. Yin W-J, Xu H-T, Sheng J-G, et al. Advantages of Pure Platelet-Rich Plasma Compared with Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma in Treating Rabbit Knee Osteoarthritis. *Med Sci Monit*. 2016;22:1280-1290. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27086145>. Accessed June 17, 2018.
129. McCarrel TM, Minas T, Fortier LA. Optimization of Leukocyte Concentration in Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Tendinopathy. *J Bone Jt Surg*. 2012;94(19):e143. doi:10.2106/JBJS.L.00019
130. Zhang L, Chen S, Chang P, et al. Harmful Effects of Leukocyte-Rich Platelet-Rich Plasma on Rabbit Tendon Stem Cells In Vitro. *Am J Sports Med*. 2016;44(8):1941-1951. doi:10.1177/0363546516644718
131. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Rev*. 2009;23(4):177-189. doi:10.1016/j.blre.2009.04.001
132. Fufa D, Shealy B, Jacobson M, Kevy S, Murray MM. Activation of platelet-rich plasma using soluble type I collagen. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(4):684-690. doi:10.1016/j.joms.2007.06.635
133. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf>. Accessed June 17, 2018.
134. Europea E parkamento europeo y el consejo de la unión. DIRECTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 6 de noviembre de 2001. *D Of las Comunidades Eur*.
135. Estado J del. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Bolentin Of del Estado*. 178(BOE-A-2006-13554).

136. Browning SR, Weiser AM, Woolf N, et al. Platelet-Rich Plasma Increases Matrix Metalloproteinases in Cultures of Human Synovial Fibroblasts. *J Bone Jt Surgery-American Vol.* 2012;94(23):e172-1-7. doi:10.2106/JBJS.K.01501
137. Braun HJ, Kim HJ, Chu CR, Dragoo JL. The Effect of Platelet-Rich Plasma Formulations and Blood Products on Human Synoviocytes. *Am J Sports Med.* 2014;42(5):1204-1210. doi:10.1177/0363546514525593
138. Muraglia A, Ottonello C, Spanò R, et al. Biological activity of a standardized freeze-dried platelet derivative to be used as cell culture medium supplement. *Platelets.* 2014;25(3):211-220. doi:10.3109/09537104.2013.803529
139. Drengk A, Zapf A, Stürmer EK, Stürmer KM, Frosch K-H. Influence of Platelet-Rich Plasma on Chondrogenic Differentiation and Proliferation of Chondrocytes and Mesenchymal Stem Cells. *Cells Tissues Organs.* 2009;189(5):317-326. doi:10.1159/000151290
140. Gaissmaier C, Fritz J, Krackhardt T, Flesch I, Aicher WK, Ashammakhi N. Effect of human platelet supernatant on proliferation and matrix synthesis of human articular chondrocytes in monolayer and three-dimensional alginate cultures. *Biomaterials.* 2005;26(14):1953-1960. doi:10.1016/j.biomaterials.2004.06.031
141. Yin Z, Yang X, Jiang Y, et al. Platelet-rich plasma combined with agarose as a bioactive scaffold to enhance cartilage repair: An *in vitro* study. *J Biomater Appl.* 2014;28(7):1039-1050. doi:10.1177/0885328213492573
142. Kaps C, Loch A, Haisch A, et al. Human platelet supernatant promotes proliferation but not differentiation of articular chondrocytes. *Med Biol Eng Comput.* 2002;40(4):485-490. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12227637>. Accessed June 17, 2018.
143. Park S-I, Lee H-R, Kim S, Ahn M-W, Do SH. Time-sequential modulation in expression of growth factors from platelet-rich plasma (PRP) on the chondrocyte cultures. *Mol Cell Biochem.* 2012;361(1-2):9-17. doi:10.1007/s11010-011-1081-1
144. Spreafico A, Chellini F, Frediani B, et al. Biochemical investigation of the effects of human platelet releasates on human articular chondrocytes. *J Cell Biochem.* 2009;108(5):1153-1165. doi:10.1002/jcb.22344
145. Akeda K, An HS, Okuma M, et al. Platelet-rich plasma stimulates porcine

- articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. *Osteoarthr Cartil.* 2006;14(12):1272-1280. doi:10.1016/j.joca.2006.05.008
146. Wu C-C, Chen W-H, Zao B, et al. Regenerative potentials of platelet-rich plasma enhanced by collagen in retrieving pro-inflammatory cytokine-inhibited chondrogenesis. *Biomaterials.* 2011;32(25):5847-5854. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.05.002
 147. Pereira RC, Scaranari M, Benelli R, et al. Dual effect of platelet lysate on human articular cartilage: a maintenance of chondrogenic potential and a transient proinflammatory activity followed by an inflammation resolution. *Tissue Eng Part A.* 2013;19(11-12):1476-1488. doi:10.1089/ten.TEA.2012.0225
 148. van Buul GM, Koevoet WLM, Kops N, et al. Platelet-Rich Plasma Releasate Inhibits Inflammatory Processes in Osteoarthritic Chondrocytes. *Am J Sports Med.* 2011;39(11):2362-2370. doi:10.1177/0363546511419278
 149. Bendinelli P, Matteucci E, Dogliotti G, et al. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: Mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF. *J Cell Physiol.* 2010;225(3):757-766. doi:10.1002/jcp.22274
 150. Lee H-R, Park KM, Joung YK, Park KD, Do SH. Platelet-rich plasma loaded hydrogel scaffold enhances chondrogenic differentiation and maturation with up-regulation of CB1 and CB2. *J Control Release.* 2012;159(3):332-337. doi:10.1016/j.jconrel.2012.02.008
 151. Hildner F, Eder MJ, Hofer K, et al. Human platelet lysate successfully promotes proliferation and subsequent chondrogenic differentiation of adipose-derived stem cells: a comparison with articular chondrocytes. *J Tissue Eng Regen Med.* 2015;9(7):808-818. doi:10.1002/term.1649
 152. Cavallo C, Filardo G, Mariani E, et al. Comparison of Platelet-Rich Plasma Formulations for Cartilage Healing. *J Bone Jt Surgery-American Vol.* 2014;96(5):423-429. doi:10.2106/JBJS.M.00726
 153. Saito M, Takahashi KA, Arai Y, et al. Intraarticular administration of platelet-rich plasma with biodegradable gelatin hydrogel microspheres prevents osteoarthritis progression in the rabbit knee. *Clin Exp Rheumatol.* 27(2):201-207. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19473558>. Accessed June 17, 2018.

154. Pettersson S, Wetterö J, Tengvall P, Kratz G. Human articular chondrocytes on macroporous gelatin microcarriers form structurally stable constructs with blood-derived biological glues in vitro. *J Tissue Eng Regen Med*. 2009;6(35):450-460. doi:10.1002/term.179
155. Guner S, Buyukbebeci O. Analyzing the Effects of Platelet Gel on Knee Osteoarthritis in the Rat Model. *Clin Appl Thromb*. 2013;19(5):494-498. doi:10.1177/1076029612452117
156. Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, et al. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. *Osteoarthr Cartil*. 2013;21(1):175-185. doi:10.1016/j.joca.2012.09.018
157. Kwon DR, Park GY, Lee S-U. The effects of intra-articular platelet-rich plasma injection according to the severity of collagenase-induced knee osteoarthritis in a rabbit model. *Ann Rehabil Med*. 2012;36(4):458-465. doi:10.5535/arm.2012.36.4.458
158. Argüelles D, Carmona JU, Climent F, Muñoz E, Prades M. Autologous platelet concentrates as a treatment for musculoskeletal lesions in five horses. *Vet Rec*. 2008;162(7):208-211. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281627>. Accessed June 17, 2018.
159. Sanchez M, Guadilla J, Fiz N, Andia I. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip. *Rheumatology*. 2012;51(1):144-150. doi:10.1093/rheumatology/ker303
160. Di Sante L, Villani C, Santilli V, et al. Intra-articular hyaluronic acid vs platelet-rich plasma in the treatment of hip osteoarthritis. *Med Ultrason*. 2016;18(4):463-468. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27981279>. Accessed June 17, 2018.
161. Doria C, Mosele G, Caggiari G, Puddu L, Ciurlia E. Treatment of Early Hip Osteoarthritis: Ultrasound-Guided Platelet Rich Plasma versus Hyaluronic Acid Injections in a Randomized Clinical Trial. *Joints*. 2017;05(03):152-155. doi:10.1055/s-0037-1605584
162. Ye Y, Zhou X, Mao S, Zhang J, Lin B. Platelet rich plasma versus hyaluronic acid in patients with hip osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2018;53:279-287. doi:10.1016/j.ijssu.2018.03.078
163. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac*

- Surg.* 2004;62(4):489-496. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15085519>. Accessed June 16, 2018.
164. Filardo G, Kon E, Roffi A, Di Matteo B, Merli ML, Marcacci M. Platelet-rich plasma: why intra-articular? A systematic review of preclinical studies and clinical evidence on PRP for joint degeneration. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2015;23(9):2459-2474. doi:10.1007/s00167-013-2743-1
165. Consumo M de S y. Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. *BOE.* 2005;225:31288-31304.
166. Ministerio de Sanidad y Consumo. 15514 REAL DECRETO 1088/2005, *Requisitos Técnicos y Condiciones Mínimas de La Hemodona Ción y de Los Centros y Servicios de Transfusión.Documento BOE-A-2005-15514.;* 2005:31288-31304.
https://www.google.es/search?source=hp&ei=iCiBW4ybFYe3kWyu5iYBQ&q=+Documento+BOE-A-2005-15514&oq=+Documento+BOE-A-2005-15514&gs_l=psy-ab.3...6106.6106.0.6292.1.1.0.0.0.102.102.0j1.1.0....0...1c.2.64.psy-ab..0.0.0....0.7w_LSbs9AxI. Accessed August 25, 2018.
167. artículo 42 del Real Decreto 1088/2005, Documento BOE-A-2005-15514.
https://www.google.es/search?source=hp&ei=IiiBW8rbAcOmsAH96pCYBg&q=artículo+42+del+Real+Decreto+1088%2F2005%2C+de+16+de+septiembre&oq=artículo+42+del+Real+Decreto+1088%2F2005%2C+de+16+de+septiem bre&gs_l=psy-ab.3...12251.12251.0.12704.1.1.0.0.0.0. Published 2005.
Accessed August 25, 2018.
168. Estado J del. Protección de Datos de Carácter Personal. *BOE núm 298.* 1999:43088-43099.
169. Battaglia M, Guaraldi F, Vannini F, et al. Efficacy of ultrasound-guided intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for hip osteoarthritis. *Orthopedics.* 2013;36(12):e1501-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24579221>. Accessed June 17, 2018.
170. Dallari D, Stagni C, Rani N, et al. Ultrasound-Guided Injection of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid, Separately and in Combination, for Hip

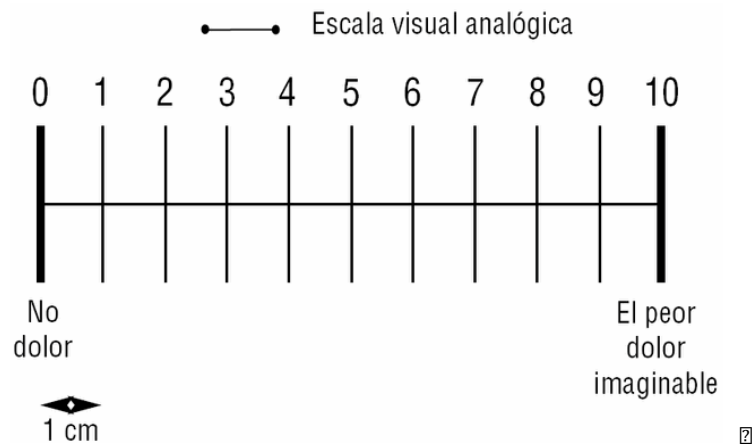
- Osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2016;44(3):664-671.
doi:10.1177/0363546515620383
171. Fitzpatrick J, Bulsara M, Zheng MH. The Effectiveness of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Tendinopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Am J Sports Med.* 2017;45(1):226-233.
doi:10.1177/0363546516643716
 172. Torrero JJ, Aroles F, Ferrer D. Treatment of knee chondropathy with platelet rich plasma. Preliminary results at 6 months of follow-up with only one injection. *J Biol Regul Homeost Agents.* 26(2 Suppl 1):71S-78S.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23648201>. Accessed September 5, 2018.
 173. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment With Platelet-Rich Plasma Is More Effective Than Placebo for Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2013;41(2):356-364. doi:10.1177/0363546512471299
 174. Cerza F, Carni S, Carcangiu A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med.* 2012;40(12):2822-2827. doi:10.1177/0363546512461902
 175. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, et al. Platelet-Rich Plasma Intra-articular Knee Injections Show No Superiority Versus Viscosupplementation. *Am J Sports Med.* 2015;43(7):1575-1582. doi:10.1177/0363546515582027
 176. Migliore A, Massafra U, Bizzi E, et al. Comparative, double-blind, controlled study of intra-articular hyaluronic acid (Hyalubrix ®) injections versus local anesthetic in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Res Ther.* 2009;11.
doi:10.1186/ar2875
 177. Kushida S, Kakudo N, Morimoto N, et al. Platelet and growth factor concentrations in activated platelet-rich plasma: a comparison of seven commercial separation systems. *J Artif Organs.* 2014;17(2):186-192.
doi:10.1007/s10047-014-0761-5
 178. Haynesworth, S E.Kadiyala, S.Liang L.Mitogenic stimulation of human mesenchymal stem cells by platelet releasate suggests a mechanism for enhancement of bone repair by platelet concentrate.; 2002.
 179. Sundman EA, Cole BJ, Fortier LA. Growth Factor and Catabolic Cytokine Concentrations Are Influenced by the Cellular Composition of Platelet-Rich Plasma. *Am J Sports Med.* 2011;39(10):2135-2140.

- doi:10.1177/0363546511417792
180. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole BJ. Effect of Leukocyte Concentration on the Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2016;44(3):792-800.
doi:10.1177/0363546515580787
181. Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of Growth Factor and Platelet Concentration From Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems. *Am J Sports Med.* 2011;39(2):266-271.
doi:10.1177/0363546510387517
182. Louis ML, Magalon J, Jouve E, et al. Growth Factors Levels Determine Efficacy of Platelets Rich Plasma Injection in Knee Osteoarthritis: A Randomized Double Blind Noninferiority Trial Compared With Viscosupplementation. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 2018;34(5):1530-1540.e2. doi:10.1016/j.arthro.2017.11.035

12.Anexos

Anexo 1: Escala EVA

ESCALA EVA



Anexo 2: Escala WOMAC

INTENSIDAD Los dos últimos días antes de la visita.	Ninguno (0)	Poco (1)	Bastante (2)	Mucho (3)	Muchísimo (4)
A) DOLOR					
1. Al caminar por terreno llano					
2. Al subir o bajar escaleras					
3. Por la noche en la cama					
4. En reposo, sentado/ tumbado					
5. Al estar de pie					
B) RÍGIDEZ					
1. Al despertarse por la mañana					
2. Durante el resto del día					
C) DIFICULTAD PARA					
1. Bajar escaleras					
2. Subir escaleras					
3. Levantarse de una silla					
4. Estar de pie					
5. Agacharse para coger algo					
6. Andar por terreno llano					
7. Entrar y salir del coche					
8. Ir de compras					
9. Ponerse medias/ calcetines					
10. Levantarse de la cama					
11. Quitarse medias/ calcetines					
12. Estar en la cama o acostarse					
13. Entrar y salir de la bañera					
14. Estar sentado					
15. Sentarse o levantarse del váter					
16. Labores domésticas pesadas					
17. Labores domésticas ligeras					

Referencias:

Escobar A, Vrotsou K, Bilbao A, Quintana JM, García-Pérez L, Herrera-Espiñeira C. Validación de una escala reducida de capacidad funcional del cuestionario WOMAC. Gat. Sanit. 2011; 25 (6): 513-18.

Cuestionario WOMAC para ARTROSIS de CADERA

Página 2/2.

Instrucciones al paciente:

Las preguntas a los **apartados A, B, y C** se plantearán de la forma que se muestra a continuación. Se le pedirá que indique en la escala cuánto **DOLOR (A)**, **RÍGIDEZ (B)** o **INCAPACIDAD (C)** siente usted.

Apartado A: ¿CUÁNTO DOLOR TIENE?

Las preguntas tratan sobre cuánto **DOLOR** siente usted en las caderas como consecuencia de su artrosis. Para cada situación indique cuanto DOLOR ha notado en los **últimos 2 días**.

Apartado B: ¿CUÁNTA RÍGIDEZ TIENE?

Las preguntas sirven para conocer cuanta **RÍGIDEZ** (no dolor) ha notado en sus caderas en los **últimos 2 días**. Rigidez es una sensación de dificultad inicial para mover con facilidad las articulaciones.

Apartado C: ¿QUÉ GRADO DE DIFICULTAD TIENE AL...?

Las preguntas sirven para conocer su **CAPACIDAD FUNCIONAL**. Es decir, su capacidad para moverse, desplazarse o cuidar de si mismo. Indique cuanta dificultad ha notado en los **últimos 2 días** al realizar cada una de las actividades que se le preguntan, como consecuencia de su artrosis de cadera.

USTED debe contestar a las preguntas poniendo una “X” en una de las casillas.

- Si usted pone la “X” en la casilla que está más a la **izquierda** indica que **NO TIENE DOLOR**.

- Si usted pone la “X” en la casilla que está más a la **derecha** indica que **TIENE MUCHÍSIMO DOLOR**.
- No marque su “X” fuera de las casillas.
- Recuerde que cuánto más a la **DERECHA** ponga la “X” indicará que siente más dolor, rigidez o incapacidad.

Gracias por su colaboración

Anexo 3: Escala Harris Hip Score

HARRIS HIP SCORE

Dolor:

- ☐ No (44)
- ☐ Ligero: Ocasional (40)
- ☐ Leve: Después de actividad, toma de aspirin
- ☐ Moderado: Tolerable, consume codeína (20)
- ☐ Marcado: Serias limitaciones (10)
- ☐ Totalmente incapacitante (0)

Cojera:

- ☐ Nula (11)
- ☐ Leve (8)
- ☐ Moderada (5)
- ☐ Incapacidad para deambular (0)

Apoyo:

- ☐ Nulo (11)
- ☐ Bastón, largas caminatas (7)
- ☐ Bastón todo el tiempo (5)
- ☐ Una muleta (3)
- ☐ Dos bastones (2)
- ☐ Incapacidad para deambular (0)

Distancia Caminada:

- ☐ Ilimitada (11)
- ☐ 6 manzanas (8)
- ☐ 2-3 manzanas (5)
- ☐ Sólo en lugares cerrados (2)
- ☐ Cama y silla (0)

Sentarse:

- ☐ En cualquier silla (5)
- ☐ En silla alta ½ hora (3)
- ☐ Incapaz de sentarse en cualquier silla ½ hora (0)

Subir al transporte público

- ☐ Capaz (1)
- ☐ Incapaz (0)

Escaleras:

- ☐ Normalmente (4)
- ☐ Normalmente con pasamanos (2)
- ☐ De cualquier forma (1)
- ☐ Incapaz (0)

HARRIS HIP SCORE

Dolor:

- ☐ No (44)
- ☐ Ligero: Ocasional (40)
- ☐ Leve: Después de actividad, toma de aspirina (30)
- ☐ Moderado: Tolerable, consume codeína (20)
- ☐ Marcado: Serias limitaciones (10)
- ☐ Totalmente incapacitante (0)

Cojera:

- ☐ Nula (11)
- ☐ Leve (8)
- ☐ Moderada (5)
- ☐ Incapacidad para deambular (0)

Apoyo:

- ☐ Nulo (11)
- ☐ Bastón, largas caminatas (7)
- ☐ Bastón todo el tiempo (5)
- ☐ Una muleta (3)
- ☐ Dos bastones (2)
- ☐ Incapacidad para deambular (0)

Distancia Caminada:

- ☐ Ilimitada (11)
- ☐ 6 manzanas (8)
- ☐ 2-3 manzanas (5)
- ☐ Sólo en lugares cerrados (2)
- ☐ Cama y silla (0)

Sentarse:

- ☐ En cualquier silla (5)
- ☐ En silla alta ½ hora (3)
- ☐ Incapaz de sentarse en cualquier silla ½ hora (0)

Subir al transporte público

- ☐ Capaz (1)
- ☐ Incapaz (0)

Escaleras:

- ☐ Normalmente (4)
- ☐ Normalmente con pasamanos (2)
- ☐ De cualquier forma (1)
- ☐ Incapaz (0)

Colocarse calcetines y atarse zapatos:

- ☐ Fácilmente (4)
- ☐ Con dificultad (2)
- ☐ Incapaz (0)

Deformidades: (Todo sí=4; Menos de 4=0):

- Fijado en adducción < 10° ☐ Sí ☐ No
- Fijado en rotación interna <10° ☐ Sí ☐ No
- Desigualdad longitud de miembros <3cm ☐ Sí ☐ No
- Contractura en flexión de la pelvis <30° ☐ Sí ☐ No

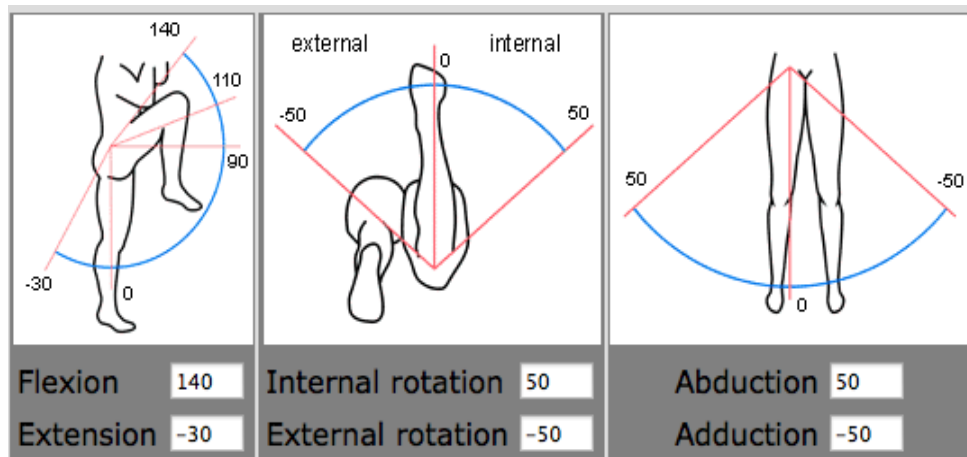
Rango de movimiento

- Flexión (140°) _____
- Abducción (40°) _____
- Adducción (40°) _____
- Rotación externa (40°) _____
- Rotación interna (40°) _____

Escala de rango de Movimiento:

- 211°-300° (5) 61°-100° (2)
- 161°-210° (4) 31-60° (1)
- 101°-160° (3) 0°-30° (0)

Puntuación de rango de movimiento _____



Anexo 4: Índice de Masa Corporal

El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). Se subdivide el índice en las siguientes categorías.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) kg/m^2	
Rango Normal	18.5-24.9
Sobrepeso	25-29.9
Obesidad grado I	30-34.9
Obesidad grado II	35-39.9
Obesidad grado III	≥ 40

Anexo 5: Declaración de Helsinky

2

DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL

2

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964
y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, Agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington

Nota de Clarificación del Párrafo 30, Agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008

64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, Octubre 2013

Introducción

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, en investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado en consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los miembros de la AMM y a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos que adopten principios.

Principios generales

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con el "velar solicitadamente y ante todo por la salud del paciente", y el Código Internacional de la Asociación Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste la atención médica".
4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico no deben subordinarse al cumplimiento de lo que se debe.
5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe basarse en estudios en seres humanos.
6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender la evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y respetar los derechos de todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.
8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, el objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquier medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.
11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.
12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes voluntarios necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.
13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.
15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

Riesgos, Costos y Beneficios

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.
17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedida de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.
18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Grupos y personas vulnerables

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.

20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

Requisitos científicos y protocolos de investigación

21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

Comités de ética de investigación

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso o grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

Privacidad y confidencialidad

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

14

Consentimiento informado

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

26. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones postestudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para otorgarlo debe ser documentado y testiguado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

28. Cuando el individuo potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que esta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

29. Si un individuo potencial que participa en la investigación es considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su consentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El acuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el

37. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado neficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.
32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

Uso del placebo

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

Estipulaciones post ensayo

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados

35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.
36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos y de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Anexo 6: Beca Fundación Secot



Dra. María del Mar Vilanova López.

Madrid, 28 de agosto de 2014.

Estimada compañera:

Tengo el placer de comunicarle que al proyecto titulado **"Estudio prospectivo, aleatorizado y controlado del uso de plasma rico en plaquetas (PRP) vs ácido hialurónico en coxartrosis de cadera."**, le ha sido concedida la ayuda a Proyectos de Investigación Bioibérica relacionados con la reparación del cartilago y la condroprotección que convocó la Fundación SECOT en el año 2014. Le adjuntamos la convocatoria correspondiente al año 2014, para su información.

Quedamos a su disposición y para cualquier aclaración en relación a la convocatoria le rogamos se ponga en contacto con Ana Recuero Carazo, Coordinadora General de la SECOT: ana.recuero@secot.es.

Reciba un cordial saludo,

Dr. Andrés Barriga Martín.
Secretario General Fundación SECOT.

Fundación SECOT
c/ Fernández de los Ríos, 108, 2º izq. y 1º dcha. 28015 MADRID
+34 915 44 10 62
FAX +34 914 55 04 75

Anexo 7: Autorización Comité Ética

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES
Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación
Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

ANTONIO VELÁZQUEZ MARTÍNEZ COMO SECRETARIO/A DEL COMITÉ COORDINADOR DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE ANDALUCÍA

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor FUNDACIÓN PROGRESO Y SALUD de modificación relevante al Ensayo Clínico con código de protocolo del promotor COX1985 y número de EudraCT 2014-004120-21 titulado:

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, fase III, para evaluar el uso de plasma rico en plaquetas frente a ácido hialurónico en coxartrosis de cadera.

Enmienda Relevante:

Protocolo V3 de 12 de agosto de 2015

Manual investigador V2 de 12 de agosto de 2015

y considera que:

El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que le son de aplicación y su realización es pertinente.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

La capacidad del investigador/a y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

De Verificación:	7bdaAKzTsfCfQ7EdCvKIDQ=	Fecha	15/10/2015
ativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
o Por	Antonio Velazquez Martinez		
rificación	https://ws058.juntadeandalucia.es/verifirma/code/7bdaAKzTsfCfQ7EdCvKIDQ=	Página	1/3

Anexo 8: Autorización AEMPS



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO
Área de Ensayos Clínicos

DESTINATARIO

FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO
Y SALUD
AVENIDA AMÉRICO VESPUCCIO Nº 5 BLOQUE 2-2
41092 SEVILLA (España)

REFERENCIA: MUH/AEC

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO Nº EUDRACT 2014-004120-21 CON MEDICAMENTO CON CALIFICACIÓN DE PEI (Nº DE PEI14-158) Y DE AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN POR SERVICIO DE FARMACIA

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO, FASE III, PARA EVALUAR EL USO DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS FRENTE A ÁCIDO HIALURÓNICO EN COXARTROSIS, Nº EudraCT: 2014-004120-21.

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá notificar la fecha de inicio del ensayo en España, remitir la información pertinente o solicitar autorización a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Localizador: D7L9LLY384

Fecha de la firma: 22/01/2016

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO

smhaem@aemps.es

Página 1 de 4

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 918225073
Fax: 918225043

Anexo 9: Consentimiento Informado

Código de protocolo: Cox1985

Nº EudraCT: 2014-004120-21

Hoja de Información para la participación en el ensayo clínico y Consentimiento Informado Versión 1 de 25 de mayo de 2014



Fundación Progreso y Salud
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

NOMBRE O PEGATINA DEL SUJETO

HOJA DE INFORMACIÓN AL SUJETO PARA LA PARTICIPACIÓN DEL SUJETO EN EL ENSAYO CLÍNICO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO, FASE III, PARA EVALUAR EL USO DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS FRENTE A ÁCIDO HIALURÓNICO EN COXARTROSIS

1. INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un **ensayo clínico**, que es un **estudio de investigación** para determinar la seguridad y/o eficacia de un medicamento, en el que le invitamos a participar.

El estudio ha sido **aprobado** por el Comité de Ética de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de conformidad con la legislación vigente, en concreto el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es que usted reciba la **información correcta y suficiente** para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este ensayo. Para ello lea esta hoja de información con atención. Nosotros le informaremos y aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación del investigador. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Su **participación es voluntaria**, por lo que puede decidir no participar en este momento o, una vez iniciada su participación en el ensayo, retirando el consentimiento que a continuación preste.

2. ¿EN QUÉ CONSISTE EL ENSAYO CLÍNICO?

El **objetivo** que persigue el ensayo es evaluar la eficacia del plasma rico en plaquetas (PRP) en los pacientes con artrosis de cadera (coxartrosis).

En el ensayo clínico participarán 74 **sujetos**. Dichos sujetos formarán parte del **grupo control** o del **grupo experimental**. En el primer caso, no recibirá el medicamento en investigación, sino ácido hialurónico. Si forma parte del grupo experimental, se le proporcionará, un concentrado de su propia sangre, denominado Plasma rico en plaquetas (PRP).

El **procedimiento de asignación** de sujetos a dichos grupos se realizará **al azar**, mediante un programa estadístico para evitar subjetividades, existiendo un **50%** de posibilidades de formar parte de cada uno de los grupos. Si tiene alguna duda sobre el procedimiento a través del cual será usted asignado a uno u otro grupo, no dude en preguntarle al investigador.

Este ensayo es un ensayo **doblo ciego**, es decir que ni el médico ni usted sabrán cuál es el tratamiento que va a recibir.

Código de protocolo: Cox1985

Nº EudraCT: 2014-004120-21

Hoja de Información para la participación en el ensayo clínico y Consentimiento Informado Versión 1 de 25 de mayo de 2014

La **duración** del ensayo será de 12 meses. En el transcurso del ensayo deberá realizar 5 **visitas**, en las que se le realizarán las **pruebas** que se indican a continuación. Dichas visitas se realizarán en su centro.

El ensayo implica 5 visitas que deberá realizar al investigador y una telefónicamente. En las mismas, según el protocolo, se le realizarán una serie de **pruebas no invasivas**, como exploraciones físicas, test de dolor, funcionalidad de la prótesis, test de calidad de vida y una radiografía. También se ha de someter a un **procedimiento invasivo, es decir, que supone un riesgo someterse a ellos**, en concreto:

- Extracción de 75 mL de sangre.

Usted continuará con el tratamiento que esté recibiendo en el momento de aceptar su participación en este ensayo clínico, cualquiera que sea el grupo del que forme parte.

3. ¿CUAL ES EL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN QUE SE UTILIZA EN EL ENSAYO?

El producto que se está investigando es el plasma rico en plaquetas (PRP) es un concentrado de plaquetas obtenido de la centrifugación de los 75 mL de sangre que se le requieren.

4. ¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS ESPERADOS?

Esperamos que la administración del plasma rico en plaquetas produzca beneficios respecto al tratamiento de su enfermedad, ya que promueve la acción de macrófagos, células mesenquimales y osteoblastos que no solo promocionan la eliminación del tejido necrótico sino que estimulan la regeneración tisular.

No obstante, al tratarse de un tratamiento actualmente en investigación, **no hay garantía de que usted obtenga un beneficio directo por su participación en el ensayo**. En cualquier caso, con su participación habrá contribuido a avanzar en el conocimiento de su enfermedad y a que se puedan seguir investigando nuevos posibles tratamientos.

5. ¿QUÉ RIESGOS O INCOMODIDADES ME PUEDE OCASIONAR?

Los riesgos o incomodidades posibles pueden venir ocasionados por:

- La **participación** en el Ensayo Clínico.
 - Acudir a las visitas que tiene programada, 1 de selección, 1 de tratamiento, 3 de seguimiento todas ellas en el hospital y una última visita telefónica.
- La realización de **pruebas invasivas**.

Las posibles complicaciones de los procedimientos invasivos se le explicarán detalladamente en el momento en que se le vayan a realizar. Resumidamente consisten en:

- Riesgos probables en condiciones normales: mareos, enrojecimiento de la zona de extracción.
- Riesgos graves e infrecuentes: flebitis

La aparición de dichas complicaciones depende de las circunstancias de cada sujeto.

Código de protocolo: Cox1985
Nº EudraCT: 2014-004120-21
Hoja de Información para la participación en el ensayo clínico y Consentimiento Informado Versión 1 de 25 de mayo de 2014

- El **plasma rico en plaquetas**, al ser un derivado de su propia sangre, está exento de acontecimientos adversos, no obstante al realizarse una infiltración en la zona de la cadera, este procedimiento puede producirle:
 - Muy Frecuentes: Dolor e inflamación
 - Frecuentes: Entumecimiento, enrojecimiento de la zona
 - Poco frecuentes: Mareos y nauseas

6. ¿QUÉ TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS EXISTEN?

En la **actualidad no existen tratamientos alternativos** al propuesto, en concreto, se suele utilizar tratamiento analgésico conservador hasta la intervención de la cadera.

El investigador le informará de la alternativa, si usted lo desea, y de los efectos secundarios de ésta.

7. ¿QUIÉN TIENE ACCESO A MIS DATOS?

El tratamiento, la comunicación y la cesión de sus datos de carácter personal se ajustarán a lo dispuesto en la **Ley Orgánica 15/1999**, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Podrá ejercitar los derechos reconocidos a los interesados en la citada Ley Orgánica, es decir, los **derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de sus datos personales, con las limitaciones establecidas** en dicha Ley Orgánica. Para ello, deberá dirigirse al investigador.

Su **historia clínica** será conservada por imperativo de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de documentación e información clínica, durante al menos cinco años a contar desde el último episodio asistencial.

Al firmar el consentimiento informado **autoriza a un representante del promotor o del Comité Ético de Investigación Clínica** de su hospital, **para el acceso** a su historia clínica con la finalidad de verificar las informaciones clínicas que se vayan generando durante el ensayo clínico, así como el acceso a sus datos personales y datos clínicos, y la cesión de estos única y exclusivamente con la finalidad para la que fueron recabados.

Sólo tendrá **acceso** a su información personal e historia clínica el **investigador principal y equipo de investigación, las autoridades sanitarias, los Comités Éticos de Investigación Clínica y el personal autorizado por el promotor**, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del ensayo clínico, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. Sus datos clínicos pueden ser transferidos, siempre a través de los códigos del ensayo, a otras empresas que trabajen en representación del promotor en este programa de investigación, incluso a empresas fuera del área económica europea (AEE).

No obstante lo anterior, el **promotor** del ensayo clínico **garantizará en todo momento la confidencialidad** de sus datos personales y datos clínicos, y actuará en todo momento conforme a lo establecido en la citada Ley Orgánica 15/1999.

Código de protocolo: Cox1985
Nº EudraCT: 2014-004120-21
Hoja de Información para la participación en el ensayo clínico y Consentimiento Informado Versión 1 de 25 de mayo de 2014

Los **registros** del ensayo clínico que se obtengan se identificarán únicamente con un **número** que le será **asignado** en el momento de su inclusión en el ensayo clínico, para evitar revelar su identidad. Solo el investigador y sus colaboradores podrán relacionar tales datos con usted y su historia clínica. Su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Únicamente **se transmitirán al promotor los datos personales necesarios para cubrir el objetivo de dicho ensayo**. Además, tan solo se accederá a la parte de la historia clínica cuyos datos sean relevantes para el ensayo clínico y siempre se guardará la más estricta confidencialidad.

Su **identidad no será revelada** en ningún momento durante el ensayo clínico y, si sus datos se analizan y anotan en un informe, cuando los resultados de este ensayo se publiquen, se garantiza que su identidad permanecerá oculta.

8. ¿CUÁNDO FINALIZA MI PARTICIPACIÓN EL ENSAYO?

- Una vez **concluido el periodo de seguimiento** que se llevará a cabo tras el fin del ensayo y que tendrá una duración de 12 meses desde la administración.
- **En cualquier momento si usted lo decide**, debiendo comunicarlo al investigador y firmar para ello el cuadro de revocación del consentimiento incluido al final del documento.
- Si el **investigador decidiera suspender su participación** en el ensayo, por considerar que es lo mejor para usted o si usted no siguiese los procedimientos del ensayo clínico.
- Por **razones médicas u otras circunstancias imprevistas, siempre que el promotor o las autoridades sanitarias lo consideren oportuno**.

En todo caso, deberá seguir las **indicaciones** que le transmita el investigador, para una finalización ordenada del ensayo.

9. ¿QUÉ OCURRE DESPUÉS DEL ENSAYO?

Deberá realizar las visitas necesarias de seguimiento para evaluar el efecto del tratamiento recibido, concretamente, tendrá que acudir a 3 visitas presenciales a su hospital y responder telefónicamente a una. De ese modo, podremos obtener información adicional de seguridad del mismo.

Tras finalizar el ensayo, se abrirá el ciego, es decir, se sabrá qué tratamiento ha recibido usted. Si se ha demostrado la seguridad y la eficacia del tratamiento experimental, se le dará la posibilidad de recibir el tratamiento en investigación si usted había recibido el placebo.

10. ¿QUÉ OTRA INFORMACIÓN DEBO CONOCER?

La Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud, entidad promotora de este ensayo clínico, de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, tiene suscrito un **seguro** con la compañía HDI-GELRING INDUSTRIE VERSICHERUNG AG. Sucursal para España.

El seguro **cubre los daños y perjuicios** que pudiera sufrir su salud como consecuencia de su participación en este ensayo clínico, así como el perjuicio económico que pudiera derivarse, siempre que

Código de protocolo: Cox1985

Nº EudraCT: 2014-004120-21

Hoja de Información para la participación en el ensayo clínico y Consentimiento Informado Versión 1 de 25 de mayo de 2014

éste sea consecuencia del tratamiento del ensayo clínico o de las medidas terapéuticas o diagnósticas adoptadas durante su realización y no hayan sido descritas en esta hoja.

Su **participación** en el ensayo clínico, el **tratamiento** que reciba o los **procedimientos** que se requieran **no le ocasionarán gasto alguno**.

Si durante el transcurso del ensayo se dispusiera de **nueva información** relevante se le comunicará. Si la nueva información hace que se modifique la hoja de información y, en su caso, el consentimiento informado, se le proporcionará copia de la primera, dándosele la oportunidad, si así lo desea, de revocar su consentimiento para la participación en el ensayo. En este caso tendría que firmar nuevamente el consentimiento informado.

11. ¿CUÁL ES MI COMPROMISO?

Su compromiso consiste en **acudir a todas las visitas programadas**, así como informar en cada una de las visitas al investigador sobre cualquier **evento adverso**, pueda tener o no relación con el ensayo, todos los **medicamentos que esté tomando** y los **efectos secundarios que pudiera experimentar**.

Asimismo, deberá **comunicar a los distintos profesionales de la salud** con los que tenga relación que está participando en este ensayo clínico, por motivos de seguridad y posibles contraindicaciones con el medicamento en investigación.

Si es **mujer y está embarazada no podrá participar** en este ensayo clínico.

Si está en edad fértil, una vez iniciada su participación en el ensayo clínico **tampoco podrá quedarse embarazada** mientras dure su participación, por lo que deberá emplear métodos anticonceptivos eficaces. Asimismo, deberá comunicar cualquier sospecha de embarazo.

Si está en **periodo de lactancia** y no desea interrumpirlo, no puede participar en este ensayo clínico.

13. SI TENGO ALGUNA DUDA O CONSULTA, ¿A QUIÉN ME DIRIJO?

Puede **realizar todas las preguntas que desee** y saber más sobre este ensayo clínico, **ahora o en cualquier momento** en el curso del mismo. Además, si experimenta cualquier **reacción adversa**, debe **contactar** inmediatamente con el investigador. Para ello podrá contactar con:

Dr.: [Ver Nota 22].

Teléfono: [Ver Nota 22]

Hospital: [Ver Nota 22]

Teléfono: [Ver Nota 22]

Nota 22. Completar con los datos de los investigadores que pidan el consentimiento informado a los sujetos.

Usted tiene que **decidir libremente si participa o no en el ensayo clínico**. Si decide participar se le proporcionará esta hoja de información y deberá firmar el consentimiento para su participación en el mismo. A usted se le entregará una copia de este documento y el investigador se quedará con el documento original.

Código de protocolo: Cox1985

Nº EudraCT: 2014-004120-21

Hoja de Información para la participación en el ensayo clínico y Consentimiento Informado Versión 1 de 25 de mayo de 2014

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, D./D^a _____, con DNI/NIE _____, como (marcar lo que proceda): SUJETO/ REPRESENTANTE LEGAL una vez he sido debidamente informado por el investigador de todos los aspectos mencionados en el presente documento, leída y comprendida la información contenida en la hoja de información, páginas 1 a 5, sellada por el promotor, otorgo de forma libre, voluntaria y consciente, y en pleno uso de las capacidades que me facultan para ello, mi CONSENTIMIENTO para participar en el ensayo clínico propuesto, conociendo que en cualquier momento puedo revocar libremente este consentimiento.

* En este caso, al tener el sujeto participante un impedimento para escribir, el consentimiento se otorga oralmente en presencia del testigo D./D^a _____, con DNI/NIE _____, que firma a continuación

Firma del sujeto/Representante legal/Testigo	Firma del investigador y Nº de colegiado
Fecha	Fecha

RENUNCIA A SER INFORMADO DE MODO EXHAUSTIVO Y AUTORIZACIÓN DE PROCEDIMIENTOS

Yo, D./D^a _____, con DNI/NIE _____, como (marcar lo que proceda): SUJETO/ REPRESENTANTE LEGAL, una vez informado de los aspectos básicos del ensayo, manifiesto mi voluntad de no ser informado de modo más exhaustivo, autorizando el/los procedimientos diagnósticos y/o terapéutico/s descrito/s en el protocolo del ensayo clínico propuesto que el equipo investigador considere necesario/s.

* En este caso, al tener el sujeto participante un impedimento para escribir, el consentimiento se otorga oralmente en presencia del testigo D./D^a _____, con DNI/NIE _____, que firma a continuación

Firma del sujeto/Representante legal/Testigo	Firma del investigador
Fecha	Fecha

Esta renuncia está limitada por el interés de la salud del propio sujeto, de terceros, de la colectividad y por las exigencias terapéuticas del caso.

Código de protocolo: Cox1985

Nº EudraCT: 2014-004120-21

Hoja de Información para la participación en el ensayo clínico y Consentimiento Informado Versión 1 de 25 de mayo de 2014

CAMBIO DE INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL ENSAYO CLÍNICO EN SU CENTRO

Yo, D./D^a _____, con DNI/NIE _____, como (marcar lo que proceda): SUJETO/ REPRESENTANTE LEGAL, manifiesto conocer y autorizo que el investigador designado y responsable del ensayo clínico en el que participo/a, en lugar del que inicialmente me ha sido propuesto sea el Dr. _____.

* En este caso, al tener el sujeto participante un impedimento para escribir, la autorización para dicho cambio se otorga oralmente en presencia del testigo, D./D^a _____, con DNI/NIE _____, que firma a continuación

Firma del sujeto/Representante legal/Testigo	Firma del investigador y Nº de colegiado
Fecha	Fecha

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ENSAYO CLÍNICO

Yo, D./D^a _____, con DNI/NIE _____, como (marcar lo que proceda): SUJETO/ REPRESENTANTE LEGAL, revoco libremente el consentimiento informado para la participación en el ensayo clínico firmado en el presente documento.

* En este caso, al tener el sujeto participante un impedimento para escribir, la revocación del consentimiento se realiza de forma oral en presencia del testigo D./D^a _____, con DNI/NIE _____, que firma a continuación

Firma del sujeto/Representante legal/Testigo	Firma del investigador y Nº de colegiado
Fecha	Fecha

Anexo 10: Cuaderno de Recogida de Datos

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CÓDIGO DEL PROTOCOLO:

Cox1985

*ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO, FASE III, PARA
EVALUAR EL USO DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS FRENTE A ÁCIDO HIALURÓNICO EN
COXARTROSIS DE CADERA.*

CÓDIGO DE CENTRO:

CÓDIGO DEL PACIENTE:

Nº ALEATORIZACIÓN:

PRP123Coxartrosis	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE		

INSTRUCCIONES

Modo de completar el cuaderno:

- Sólo las personas identificadas pueden anotar o corregir información en el CRD.
- Por favor, utilice bolígrafos de tinta negra.
- Registre toda la información solicitada de modo claro y legible, preferiblemente en letra de imprenta.
- Para corregir cualquier error, tache con una línea el ítem erróneo de forma que quede legible, y escriba al lado el dato correcto. No utilice fluidos correctores.
- Ponga sus iniciales y fecha en todos los cambios que realice.
- No deje espacios en blanco. Cuando la información solicitada no esté disponible, se desconozca, no sea aplicable o no esté realizada, anote ND, UNK, NA, respectivamente.
- Al escribir horas utilice siempre el formato de 24 horas (19:00 en lugar de 7 pm).
- Use el formato de la fecha indicado:

Fecha de nacimiento

2	4
D	D

M	A	R
M	M	M

2	0	1	4
A	A	A	A

- Si un dato histórico o parte de éste es imposible de obtener, por favor, tache la casilla correspondiente.

Fecha de diagnóstico

D	D

M	M	M

1	9	9	7
A	A	A	A

- Si es imposible obtener alguna información, por favor, indique la razón por la cual dicha información no está disponible.
- Señale con una palomita o cruz las casillas cerradas. ☐ ☒
- Escriba en los campos abiertos.

PRP123Coxartrosis	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE		

TABLA DE CONTENIDOS

ANEXO II cronograma de visitas

Visitas	Visita Selección	Visita tratamiento	Visita seguimiento 1	Visita seguimiento 2	Visita seguimiento 3	Visita final
Tiempo		Día 0	Sem 1	Sem 4	Sem 24	Sem 48
Procedimientos y Pruebas						
Criterios de inclusión/exclusión	X					
Consentimiento informado	X					
Historia clínica/Anamnesis	X					
Datos demográficos	X					
Cuestionarios						
EVA		X	X	X	X	X
WOMAC		X	X	X	X	X
HARRISHIP SOCRE		X	X	X		X
Datos analíticos						
Hematología sp	X	X				
Bioquímica y coagulación sp	X					
Hematología prp		X				
ELISA prp						X
Seologías	X					
Test de embarazo	X					

PRP123Coxartrosis	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE		

<i>Datos clínicos</i>						
Exploración Física	X	X	X	X		x
Radiología	X ^a					
<i>Tratamiento</i>						
Aleatorización		X				
Dispensación del fármaco		X				
Medicación Concomitante		X	x	x	x	x
Acontecimientos Adversos		X	X	X	X	X

^a En el caso de que el paciente disponga de una radiografía de pelvis realizada el mes previo no se solicitará nuevo estudio.

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO		CÓDIGO DE PACIENTE		CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN	

VISITA DE SELECCIÓN

FECHA DE LA VISITA
Día Mes Año

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Marque SÍ o NO, (Si marca NO en cualquier respuesta el paciente será excluido del estudio)

	SI	NO
1. Pacientes > 30 años.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Consentimiento Informado firmado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Diagnóstico de coxartrosis que a pesar de estar en tratamiento con aines durante al menos 6 meses manifiesten dolor persistente de más de 30 días fallado los tratamientos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Prueba de embarazo negativa (si procede)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Marque SÍ o NO, (Si marca SÍ en cualquier respuesta el paciente será excluido del estudio)

	SI	NO
1. Tratamiento con infiltraciones los 3 meses anteriores al estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Tratamiento previo con aines 24 horas previas a la extracción.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Tratamiento quirúrgico previo sobre la cadera afecta		
3. Diabéticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. . Enfermedad cardíaca grave renal o hepática grave	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

5. Antecedentes de VIH ,VHB^o, VHC,HTL I/II ☐ ☐

6. Alergia a ácido hialurónico ☐ ☐

7. Historia de artropatía por cristales, artritis inflamatoria o artropatía neuropática ☐ ☐

8. Protusiones acetabulares ☐ ☐

9. . Antecedente de artritis infecciosa ☐ ☐

10 Deformidad excesiva (displasia acetabular, Perthes ☐ ☐

11. Infección bacteriana activa en el momento de inclusión ☐ ☐

12. Alteraciones hemáticas o de coagulación y enfermedades autoinmunes; plaquetopenia (<100.00plaquetas al incio del estudio), anemia (Hb <9mg/dl) al inicio del estudio ☐ ☐

^o Excepto personas que resulten negativas al antígeno de superficie (AgHBs) cuya inmunidad haya sido demostrada

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

DATOS DEMOGRÁFICOS										
Fecha de Nacimiento							Sexo			
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Hombre	<input type="checkbox"/>	Mujer	<input type="checkbox"/>
Día		Mes		Año						

DATOS ANTROPOMÉTRICOS									
Peso <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Kg Altura <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm									
Superficie corporal <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> m ² Raza _____									

CONSUMO DE AINES									
AINE:									
<input type="checkbox"/> Nunca <input type="text"/> <input type="text"/>									
<input type="checkbox"/> Diario <input type="text"/> <input type="text"/>									
<input type="checkbox"/> Semanal <input type="text"/> <input type="text"/>									
<input type="checkbox"/> Mensual <input type="text"/> <input type="text"/>									

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

<p>COXARTROSIS</p> <p>CAUSA:</p> <p><input type="checkbox"/> Postraumática</p> <p><input type="checkbox"/> Idiopática</p> <p><input type="checkbox"/> Otras _____</p> <p>CADERA AFECTA:</p> <p><input type="checkbox"/> DERECHA</p> <p><input type="checkbox"/> IZQUIERDA</p> <p>ESCALA DE TÖNNIS:</p> <p><input type="checkbox"/> GRADO 1: Esclerosis en cabeza femoral y acetábulo mínima. Discreto estrechamiento del espacio articular</p> <p><input type="checkbox"/> GRADO 2: Quistes pequeños acetabulares y femorales. Interlínea moderadamente estrechada. Deformidad de la cabeza femoral</p> <p><input type="checkbox"/> GRADO 3: Quistes mayores acetabulares y femorales. Estrechamiento importante o pérdida de espacio articular. Grave deformidad de la cabeza femoral</p>

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

HISTORIA MÉDICA

Patologías en el último año por sistemas y/o aparatos:

Patología	SÍ*	NO	Fecha diagnóstico*	Descripción
Sist. Cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____
Sist. Nervioso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____
Piel y tejido subcutáneo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____
Apto. Respiratorio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____
Apto. Digestivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____
Apto. Genito-urinario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____
Sist. Hematológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____
Sist. Musculoesquelético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____
Sist. Endocrino, Metabólico o inmunitario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____
Neoplasias (Especificar tipo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____
Alergias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____
ETS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____
Órganos de los sentidos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	_____

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

Otras ☐ ☐ ____/____/____

*En caso de marcar Sí anotar fecha de diagnóstico

EXPLORACIÓN FÍSICA			
	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Estado general	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. musculoesquelético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____ pulmones
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. Cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nódulos linfáticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sistema Nervioso Central		<input type="checkbox"/>	_____
Otros, especificar	<input type="checkbox"/>		_____

SIGNOS VITALES	
Tensión arterial <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg	Frecuencia cardíaca <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> lpm
Frecuencia respiratoria <input type="text"/> <input type="text"/> rpm	Temperatura <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> °C

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO		CÓDIGO DE PACIENTE		CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN	

Fecha de Extracción
Día Mes Año

BIOQUÍMICA SP					
Parámetro	Valor	Unidades		Significación clínica	
Glucosa		<input type="checkbox"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal*
Acido úrico		<input type="checkbox"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal*
Proteínas totales		<input type="checkbox"/> g/dL	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal*
Albumina		<input type="checkbox"/> g/dL	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal*
Potasio		<input type="checkbox"/> mEq/L	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal*
Sodio		<input type="checkbox"/> mEq/L	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal*
Urea		<input type="checkbox"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal*
Creatinina		<input type="checkbox"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal*
Bilirrubina total		<input type="checkbox"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal*
Calcio		<input type="checkbox"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal*
Fósforo		<input type="checkbox"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal*
AST (GOT)		<input type="checkbox"/> U/L	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal*
ALT (GPT)		<input type="checkbox"/> U/L	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal*
GGT		<input type="checkbox"/> U/L	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal*

*Anormal = Clínicamente significativo

☐ NO REALIZADA

Fecha de Extracción
Día Mes Año

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO		CÓDIGO DE PACIENTE		CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN	

DATOS DE LABORATORIO

Fecha de Extracción
Día Mes Año

HEMOGRAMA SP			
Parámetro	Valor	Unidades	Significación clínica
Hematíes		<input type="checkbox"/> M/ μ L <input type="checkbox"/> Otro: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Hemoglobina		<input type="checkbox"/> g/dL <input type="checkbox"/> Otro: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Hematocrito		<input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> Otro: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Leucocitos		<input type="checkbox"/> $10^3/\mu$ L <input type="checkbox"/> Otro: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Neutrófilos		<input type="checkbox"/> $10^3/\mu$ L <input type="checkbox"/> Otro: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Linfocitos		<input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> Otro: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Eosinófilos		<input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> Otro: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Basófilos		<input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> Otro: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Plaquetas		<input type="checkbox"/> $10^3/\mu$ L <input type="checkbox"/> Otro: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*

*Anormal = Clínicamente significativo

☐ NO REALIZADA

Fecha de Extracción
Día Mes Año

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

Fecha de Extracción
Día Mes Año

BIOQUÍMICA SP				
Parámetro	Valor	Unidades		Significación clínica
Glucosa		<input type="checkbox"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Acido úrico		<input type="checkbox"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Proteínas totales		<input type="checkbox"/> g/dL	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Albumina		<input type="checkbox"/> g/dL	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Potasio		<input type="checkbox"/> mEq/L	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Sodio		<input type="checkbox"/> mEq/L	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Urea		<input type="checkbox"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Creatinina		<input type="checkbox"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Bilirrubina total		<input type="checkbox"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Calcio		<input type="checkbox"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Fósforo		<input type="checkbox"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
AST (GOT)		<input type="checkbox"/> U/L	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
ALT (GPT)		<input type="checkbox"/> U/L	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
GGT		<input type="checkbox"/> U/L	<input type="checkbox"/> Otro:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*

*Anormal = Clínicamente significativo

☐ NO REALIZADA

Fecha de Extracción
Día Mes Año

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

Test de gestación:

negativo ☐ positivo ☐ no procede ☐

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

VISITA TRATAMIENTO

FECHA DE LA VISITA

Día Mes Año

EXPLORACIÓN FÍSICA			
	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Estado general	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. musculoesquelético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____ pulmones
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. Cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nódulos linfáticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sistema Nervioso Central		<input type="checkbox"/>	_____
Otros, especificar	<input type="checkbox"/>		_____

SIGNOS VITALES	
Tensión arterial <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg	Frecuencia cardíaca <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> lpm
Frecuencia respiratoria <input type="text"/> <input type="text"/> rpm	Temperatura <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> °C

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO		CÓDIGO DE PACIENTE		CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN	

DATOS DE LABORATORIO

Fecha de Extracción
Día Mes Año

HEMOGRAMA SP			
Parámetro	Valor	Unidades	Significación clínica
Hematíes		<input type="checkbox"/> M/ μ L <input type="checkbox"/> Otro: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Hemoglobina		<input type="checkbox"/> g/dL <input type="checkbox"/> Otro: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Hematocrito		<input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> Otro: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Leucocitos		<input type="checkbox"/> $10^3/\mu$ L <input type="checkbox"/> Otro: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Neutrófilos		<input type="checkbox"/> $10^3/\mu$ L <input type="checkbox"/> Otro: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Linfocitos		<input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> Otro: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Eosinófilos		<input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> Otro: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Basófilos		<input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> Otro: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
Plaquetas		<input type="checkbox"/> $10^3/\mu$ L <input type="checkbox"/> Otro: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*

*Anormal = Clínicamente significativo

☐ NO REALIZADA

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

Fecha de Extracción
Día Mes Año

HEMOGRAMA SOLUCIÓN PRP		
Parámetro	Valor	Unidades
Hematíes		<input type="checkbox"/> M/ μ L <input type="checkbox"/> Otro:
Hemoglobina		<input type="checkbox"/> g/dL <input type="checkbox"/> Otro:
Hematocrito		<input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> Otro:
Leucocitos		<input type="checkbox"/> $10^3/\mu$ L <input type="checkbox"/> Otro:
Neutrófilos		<input type="checkbox"/> $10^3/\mu$ L <input type="checkbox"/> Otro:
Linfocitos		<input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> Otro:
Eosinófilos		<input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> Otro:
Basófilos		<input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> Otro:
Plaquetas		<input type="checkbox"/> $10^3/\mu$ L <input type="checkbox"/> Otro:

*Anormal = Clínicamente significativo

☐ NO REALIZADA

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ESPECÍFICAS DE LA ENFERMEDAD

RESULTADOS

ESCALA EVA:

Fecha de realización
Día Mes Año

ESCALA HARRIS HIP SCORE:

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

Fecha de realización
Día Mes Año

ESCALA WOMAC:

Fecha de realización
Día Mes Año

Control ecográfico: : ☐ SÍ ☐ NO

Aleatorización: ☐ SÍ ☐ NO

Dispensación del fármaco: ☐ SÍ ☐ NO

Medicación concomitante: : ☐ SÍ ☐ NO

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Nº	Descripción del Acontecimiento Adverso	Inicio	Fin	Marcar si continúa	Intensidad 1 = Leve 2 = Moderado 3 = Severo	Relación con el MI* 1 = No 2 = Si	Acción tomada con el MI* 1 = Ninguna 2 = Reducción de dosis 3 = Aumento de dosis 4 = Interrupción 5 = Desconocido	Tratamiento concomitante administrado 1 = Si 2 = No	Resolución 1=Recuperado 2=No recuperado 3=Recuperado con secuelas 4=Fatal 5=desconocido	AAG 1 = Si 2 = No
1		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
2		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
3		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

4		__/_/___	__/_/___	<input type="checkbox"/>						
5		__/_/___	__/_/___	<input type="checkbox"/>						
6		__/_/___	__/_/___	<input type="checkbox"/>						

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

VISITA SEGUIMIENTO 1 PRESENCIAL Semana 1

FECHA DE LA VISITA

Día Mes Año

EXPLORACIÓN FÍSICA			
	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Estado general	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. musculoesquelético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	pulmones _____
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. Cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nódulos linfáticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sistema Nervioso Central		<input type="checkbox"/>	_____
Otros, especificar	<input type="checkbox"/>		_____

SIGNOS VITALES	
Tensión arterial <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg	Frecuencia cardíaca <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> lpm
Frecuencia respiratoria <input type="text"/> <input type="text"/> rpm	Temperatura <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> °C

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO		CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ESPECÍFICAS DE LA ENFERMEDAD
RESULTADOS

ESCALA EVA:

Fecha de realización
Día Mes Año

ESCALA HARRIS HIP SCORE:

Fecha de realización
Día Mes Año

ESCALA WOMAC:

Fecha de realización
Día Mes Año

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Nº	Descripción del Aconteci- miento Adverso	Inicio	Fin	Marcar si continúa	Intensidad 1 = Leve 2 = Moderado 3 = Severo	Relación con el MI* 1 = No 2 = Si	Acción tomada con el MI* 1 = Ninguna 2 = Reducción de dosis 3 = Aumento de dosis 4 = Interrupción 5 = Desconocido	Tratamiento concomitante administrado 1 = Si 2 = No	Resolución 1=Recuperado 2=No recuperado 3=Recuperado con secuelas 4=Fatal 5=desconocido	AAG 1 = Si 2 = No
1		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
2		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
3		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
4		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
5		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
6		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

VISITA SEGUIMIENTO 2 PRESENCIAL
4 semanas

FECHA DE LA VISITA

Día Mes Año

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ESPECÍFICAS DE LA ENFERMEDAD
RESULTADOS

FECHA DE LA VISITA

Día Mes Año

EXPLORACIÓN FÍSICA			
	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Estado general	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. musculo-esquelético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____ pulmones
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. Cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nódulos linfáticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sistema Nervioso Central		<input type="checkbox"/>	_____
Otros, especificar	<input type="checkbox"/>		_____

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

SIGNOS VITALES										
Tensión arterial						mmHg	Frecuencia cardíaca			lpm
Frecuencia respiratoria			rpm	Temperatura			°C			

ESCALA EVA:

Fecha de realización
Día Mes Año

ESCALA HARRIS HIP SCORE:

Fecha de realización
Día Mes Año

ESCALA WOMAC:

Fecha de realización
Día Mes Año

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Nº	Descripción del Aconteci- miento Adverso	Inicio	Fin	Marcar si continúa	Intensidad 1 = Leve 2 = Moderado 3 = Severo	Relación con el MI* 1 = No 2 = Si	Acción tomada con el MI* 1 = Ninguna 2 = Reducción de dosis 3 = Aumento de dosis 4 = Interrupción 5 = Desconocido	Tratamiento concomitante administrado 1 = Si 2 = No	Resolución 1=Recuperado 2=No recuperado 3=Recuperado con secuelas 4=Fatal 5=desconocido	AAG 1 = Si 2 = No
1		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
2		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
3		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
4		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
5		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
6		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO		CÓDIGO DE PACIENTE		CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN	

VISITA SEGUIMIENTO 3 TELEFONICA Semana 24

FECHA DE LA VISITA

Día Mes Año

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ESPECÍFICAS DE LA ENFERMEDAD RESULTADOS

ESCALA EVA:

Fecha de realización

Día Mes Año

ESCALA WOMAC:

Fecha de realización

Día Mes Año

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Nº	Descripción del Acontecimiento Adverso	Inicio	Fin	Marcar si continúa	Intensidad 1 = Leve 2 = Moderado 3 = Severo	Relación con el MI* 1 = No 2 = Si	Acción tomada con el MI* 1 = Ninguna 2 = Reducción de dosis 3 = Aumento de dosis 4 = Interrupción 5 = Desconocido	Tratamiento concomitante administrado 1 = Si 2 = No	Resolución 1=Recuperado 2=No recuperado 3=Recuperado con secuelas 4=Fatal 5=desconocido	AAG 1 = Si 2 = No
----	--	--------	-----	--------------------	--	---	--	---	--	-------------------------

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

1		__/_/__	__/_/__	<input type="checkbox"/>						
2		__/_/__	__/_/__	<input type="checkbox"/>						
3		__/_/__	__/_/__	<input type="checkbox"/>						
4		__/_/__	__/_/__	<input type="checkbox"/>						
5		__/_/__	__/_/__	<input type="checkbox"/>						
6		__/_/__	__/_/__	<input type="checkbox"/>						

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

HOJA DE FINALIZACIÓN Semana 48

Fecha de finalización
Día Mes Año

EXPLORACIÓN FÍSICA			
	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Estado general	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. musculoesquelético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____ pulmones
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sist. Cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nódulos linfáticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sistema Nervioso Central		<input type="checkbox"/>	_____
Otros, especificar	<input type="checkbox"/>		_____

SIGNOS VITALES	
Tensión arterial <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg	Frecuencia cardíaca <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> lpm
Frecuencia respiratoria <input type="text"/> <input type="text"/> rpm	Temperatura <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> °C

ESCALA EVA:

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO		CÓDIGO DE PACIENTE		CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

Fecha de realización
Día Mes Año

ESCALA HARRIS HIP SCORE:

Fecha de realización
Día Mes Año

ESCALA WOMAC:

Fecha de realización
Día Mes Año

Fecha de Extracción
Día Mes Año

Parámetro	Valor	Unidades
IGF		<input type="text"/> pg/mL
PDGF		<input type="text"/> pg/mL
TGF B1		<input type="text"/> pg/mL
VEGF		<input type="text"/> Pg/mL
IL B1		<input type="text"/> Pg/mL

☐ NO REALIZADA

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

☐ Todo el estudio completado.
 ☐ Retirada por falta de eficacia.
 ☐ Retirada por acontecimientos adversos (detallar en Acontecimientos Adversos).
 ☐ Embarazo.
 ☐ Muerte.
 ☐ Retirada debido a otras razones médicas.
 ☐ Por favor, especificar: _____
 ☐ Retirada debido a razones no médicas.
Por favor, especificar: _____

¿Se ha abierto el código de randomización?
☐ SÍ ☐ NO
En caso afirmativo, por favor comentar motivo y fecha.

En caso de terminación prematura, realizar un examen físico completo y un análisis de laboratorio y documentar en la página correspondiente.

El tratamiento del paciente se ha realizado bajo mi supervisión según el protocolo. Las afirmaciones y datos de este cuaderno de recogida de datos están completos y correctos en función de mi conocimiento.

Firma del Investigado

Anexo 11: PNT elaboración PRP



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA Y ÁREA

Unidad de Gestión Clínica Farmacia.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO

	ELABORACIÓN DEL FÁRMACO DEL ENSAYO	Código: PNT4/Cox1985
		Página: 1 de 16
		Archivado: PNT004
Redactado por:	María del Mar Villanova López MIR COT HUVM	Fecha edición: 15/2/2015 Firma:
Revisado por:	María Núñez Núñez FEA FARMACIA HUVM	Fecha: 1/3/2015 Firma:
Aprobado por:	Manuel Cameán FEA FARMACIA HUVM	Fecha: 2/3/2015 Firma:

Índice

1. Objetivo
2. Responsabilidad de aplicación y alcance
3. Definiciones
4. Descripción
 - 4.1 Fórmula patrón
 - 4.2 Material y equipo
 - 4.3 Personal
 - 4.4 Entorno
 - 4.5 Método patrón
 - 4.6 Acondicionamiento
 - 4.7 Controles
5. Registros
6. Trazabilidad
7. Anexos



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA Y ÁREA

Unidad de Gestión Clínica Farmacia.

	ELABORACIÓN DEL FÁRMACO DEL ENSAYO	Código: PNT4/Cox1985
		Página: 2 de 16

1. OBJETIVO

Definir el procedimiento para la elaboración de plasma rico en plaquetas. Durante el proceso de elaboración del plasma rico en plaquetas se seguirá siempre **la premisa una única muestra en el mismo espacio y al mismo tiempo** a fin de evitar una contaminación cruzada.

2. RESPONSABILIDAD DE APLICACIÓN Y ALCANCE

La responsabilidad de aplicación y alcance de este procedimiento recae sobre el personal (farmacéutico) que proceda a la elaboración de la solución. Y tal como específica el Real Decreto 1275/2011 y el informe publicado por AEMPSI V1/23052013 (23 de mayo de 2013) es responsabilidad del facultativo prescriptor la demostración de su cumplimiento ante las autoridades competentes en materia de inspección.

3. DEFINICIONES:

Plasma: parte líquida de la sangre en la cual se encuentran suspendidos los elementos celulares. Puede utilizarse también para la fabricación de medicamentos derivados del plasma humano o bien para la preparación de plaquetas unitarias o en mezcla, leucodeplecionadas o no. (Real Decreto 1088/2005)

PRP: Plasma Rico en Plaquetas: Se define PRP como un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel basal (150.000-350.000/ μ L) (1). Informe AEMPS V1/23052013

Producto final: mediante el proceso de centrifugación y preparación de PRP se propone obtener una solución de 6 ml de plasma rico en plaquetas con una concentración de plaquetas que esté situada entre 3-5 veces la concentración plasmática.

4. DESCRIPCIÓN:

4.1 Fórmula patrón:

Plasma	
Plaquetas	superior al nivel basal 150.000-300.000/ μ L
Proteínas	ver tabla 1 (anexo IV)
Factores de crecimiento	ver tabla 1 (anexo IV)

4.2 Material y equipo

Sala Blanca
Indumentaria (Ver PNT higiene e indumentaria del personal)
Guantes estériles
Centrifugadora (Allegra X22 Centrifuge®, Beckam Coulter))



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA Y ÁREA

Unidad de Gestión Clínica Farmacia.

Tubos de sangre periférica (Vacuette K3EDTA, Ref454327; Greiner Bio- One)

	ELABORACIÓN DEL FÁRMACO DEL ENSAYO	Código: PNT/Cox1985
		Página: 3 de 16

Jeringas estériles y apiréticas 10 ml (BD Discardit II, Ref 309110)
 Pipeteadora (VWR Accurpette)
 Pipetas desechables (Cellstar ®, Ref 719180/2ml)
 Tubos estériles y apiréticos (Sarstedt ®15 ml)
 Criotubos (Cryo.S 1ml, Ref 1232XX)
 Jeringas de insulina (BD Discardit II, Ref 300928)
 Cloruro cálcico 10% (Braun®, Ref 635656)
 Congelador (REVCO)

4.3 Personal

El personal encargado de la fabricación del plasma rico en plaquetas será un farmacéutico experimentado en las técnicas de manipulación aséptica, en preparación de productos estériles y en los riesgos microbiológicos de una incorrecta manipulación. Tal y como establece el PNT de indumentaria e higiene el personal utilizará guantes estériles de un solo uso, y ropa protectora estéril que cubrirá completamente cuerpo y brazo, junto con cubre-zapatos, mascarilla y gorro.

4.4 Entorno

La sala blanca del servicio de farmacia dispone del tamaño y emplazamiento adecuado para el procesamiento de las muestras. La cabina de flujo laminar es de grado A. Esta cabina está ubicada en un entorno que dispone de aire tratado (grado C). Su uso, limpieza y conservación cumplen las normas de higiene, iluminación y ventilación suficientes (PNT de limpieza y desinfección, PNT de control microbiológico)
 Temperatura: 25 ± 5°C

4.4 Método patrón

Recepcionado e identificación de las muestras

En la preparación de los componentes sanguíneos, se utilizarán recipientes con anticoagulantes y conservantes adecuados, que cumplan lo establecido en el Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo. El transporte de muestras, la trazabilidad y las condiciones adecuadas de transporte se resumen en PNT de transporte de muestras, anexo V

Se realizará todo el proceso respetando **la premisa una única muestra en el mismo espacio y al mismo tiempo** Una vez recepcionados los componentes sanguíneos, se registra dicha entrada (7 tubos, 70 ml de sangre periférica de cada paciente) y se comprobará de manera inequívoca por parte de la persona que realiza el procedimiento la identificación del paciente y de los datos de identificación de la unidad de sangre de extracción (tabla de registro; recepcionado de muestras Anexo VII).



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA Y ÁREA

Unidad de Gestión Clínica Farmacia.

	ELABORACIÓN DEL FÁRMACO DEL ENSAYO	Código: PNT/Cox1985
		Página: 4 de 16

Aleatorización

Se procederá a la aleatorización. La asignación es de forma aleatoria (1:1) correspondiente a la lista de aleatorización generada por el procedimiento de ruido atmosférico mediante el enlace web de la empresa *Randomness and Integrity Services Limited*. La asignación aleatoria es simple, sin estratificación. La lista generada, centralizada es custodiada en el archivo de farmacia del servicio de farmacia del Hospital Virgen Macarena (Anexo VII).

Centrifugación y Preparación PRP:

El método de obtención de PRP de forma manual se realizará cumpliendo las garantías exigibles de calidad según el informe V1/23052013 de la AEMPS y el documento de comité técnico de inspección 7062014 del Ministerio de Sanidad sobre "Garantías Mínimas de Calidad en la Producción de Plasma Rico en Plaquetas PRP". El proceso de separación de los diferentes componentes sanguíneos se realizará en condiciones de asepsia mediante circuito abierto y equipo de un solo uso. Las superficies exteriores de todos los materiales que se introduzcan bajo la cabina de flujo laminar se desinfectarán. Los 70 ml de sangre periférica se recepcionan en 7 tubos estériles con EDTA Vacuette® K3 (tapon lila). Durante el proceso de centrifugación se utilizarán los tubos de extracción por vacío, se comprobará su correcta posición y agrupación de manera equilibrada dentro de la centrifugadora. Se centrifugarán (Allegra X22 Centrifuge®) a 100g durante 10 minutos. A posteriori se seleccionará mediante técnica de pipeteo (Pipeteadora; VWR Accurpette) con pipetas desechables (Cellstar® 2 ml, pipetas de un solo uso) dentro de cámara de flujo la fracción superior rica en plasma (2 ml sobredensada). Dado que se usan pipetas automáticas con puntas desechables después de cada uso con un paciente se procederá a la limpieza y desinfección de la pipeta automática (ya que existe riesgo de que estas pipetas entren en contacto con el fluido que se recoge y se contaminen, ver PNT de limpieza y desinfección). Los 14 ml de solución rica en plaquetas y siempre bajo la cabina de flujo laminar, se recepcionarán en un tubo estéril y apirético (tubos Röhre de 15ml Sarstedt®). Estos 14 ml se distribuirán en;

- 5 ml se remitirán al análisis de hemograma (Vacuette® K3 EDTA).
- 1 ml se remitirá a cultivo al laboratorio de microbiología.

Activación del PRP:

Restarán en nuestro tubo 8ml de plasma rico en plaquetas que se someterán a la activación mediante la administración de cloruro cálcico al 10% 0.4ml (ver anexo; ficha técnica de elaboración). Se registrará lote y caducidad del cloruro cálcico (Anexo VIIIA; ficha técnica de elaboración PRP). A continuación se distribuirá:

- 2 ml en un Criotubo, etiquetado (fármaco del ensayo) (Cryo.S 1ml, Ref 1232XX) que se congelará a -80°C (REVCO®) para futuro análisis ELISA y se remitirá a microbiología
- 6 ml restantes se depositarán en una jeringa estándar de 10 ml.



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA Y ÁREA

Unidad de Gestión Clínica Farmacia.

	ELABORACIÓN DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS	Código: PNT/Cox1985
		Página: 5 de 16

A cada paciente se infiltrarán 6 ml (ver PNT infiltración) Las jeringas serán etiquetadas (ver apartado etiquetado) y posteriormente se procederá al enmascaramiento (ver apartado enmascaramiento) Igual sistema de enmascaramiento se aplicará a las jeringas de ácido hialurónico (ver preparación ácido hialurónico).

Si el paciente ha sido asignado al grupo de tratamiento de ácido hialurónico se realizará el procedimiento de manera idéntica, desechando los 6 ml restantes (cantidad que teóricamente se infiltraba al paciente, ver PNT eliminación de residuos y muestras). Tras el procesado de la muestra de un paciente y antes de llevar a cabo la del siguiente, la superficie de trabajo de la cabina de flujo laminar será vaciada de todos los elementos usados en el paciente anterior y se procederá a su limpieza y desinfección con un agente desinfectante (ver PNT de limpieza y desinfección).

Preparación de ácido hialurónico:

Si el paciente ha sido asignado al grupo control. Se procederá al reenvasado de las jeringas de ácido hialurónico. Se realizará registro de recepción del ácido hialurónico (anexo VIIIIB) comprobando la fecha de caducidad y registrando lote de administración. En la cámara del flujo de procederá a su reenvasado en jeringas de 10ml. Se etiquetará figurando en el etiquetado el número de aleatorización del paciente, la fecha de preparación y de transporte. Las jeringas serán etiquetadas (ver apartado etiquetado) y posteriormente se procederá al enmascaramiento (ver apartado enmascaramiento) Igual sistema de enmascaramiento se aplicará a las jeringas de plasma rico en plaquetas.

Etiquetado: (anexo Vi)

El preparado de plasmas rico en plaquetas se etiquetará con la siguiente información

- Nombre del centro sanitario
- Iniciales del paciente
- Número de historia clínica
- Fecha y hora de la obtención del PRP
- Nombre del profesional sanitario que lo ha preparado

El preparado de ácido hialurónico figurará la siguiente información

- Nombre del centro sanitario
- Iniciales del paciente
- Número de historia clínica
- Fecha y hora de la obtención del ácido hialurónico
- Nombre del profesional sanitario

El etiquetado del fármaco a administrar figurará:

- Nombre del centro sanitario
- Número de aleatorización
- Fecha y hora de la obtención/activación
- Fecha y hora de inicio del transporte



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA Y ÁREA

Unidad de Gestión Clínica Farmacia.

	ELABORACIÓN DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS	Código: PNT/Cox1985
		Página: 6 de 16

Enmascaramiento:

En este ensayo clínico se utilizará la técnica de "double-dummy" o "doble enmascaramiento", según la cual no se distingue entre el fármaco experimental y el control correspondiente en cuanto a aspecto, tamaño y color mediante la utilización de jeringas de 10 mL con pegatina estéril donde figurará cuál es el fármaco administrado. A posteriori se recubrirá la jeringa con una pegatina estéril opaca quirúrgica y con pegatina standard (fármaco del ensayo, donde figura el número de aleatorización que nos permite no romper el ciego y mantener la trazabilidad del producto). Las jeringas de ácido hialurónico serán re-embasadas de manera estéril en jeringas de 10 mL, se procederá al sistema de etiquetado, enmascaramiento y reetiquetado como el realizado para las jeringas de PRP. Las muestras no se almacenarán puesto que serán administradas entre 20 y 30 minutos tras su preparación.

Recepción de muestras:

Una vez realizado el proceso de administración del fármaco en ambos grupos se remitirán nuevamente las jeringas a servicio de farmacia. Su recepción se registrará (anexo VI) y tras comprobar su adecuado del estado se procederá a la eliminación del residuo (ver PNT de eliminación de residuos).

4.5 Acondicionamiento y transporte:

El transporte de muestras (Ver PNT transporte de muestras). Se tendrán en consideración las medidas necesarias para almacenamiento y transporte especificadas en el anexo VI

4.6 Controles

- Control microbiológico
- Control de hemograma
- Control centrifugadora: las centrifugas del laboratorio son sometidas periódicamente a mantenimiento preventivo, con calibración y verificación de las condiciones metrológicas, para garantizar su correcto funcionamiento. al final del día, los contenedores y el área de contacto de la centrifuga son desinfectados con hipoclorito al 1%, contribuyendo así a la seguridad del próximo usuario. (ver PNT limpieza de las instalaciones, PNT de mantenimiento)

5. REGISTROS

- Registro de recepción de muestras
- Registro de procesamiento de muestras
- Registro de ficha técnica de elaboración
- Registro de envío de fármaco
- Registro de recepción de fármaco

6. TRAZABILIDAD

Tal y como establece la Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, del 27 de enero de 2003, por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA Y ÁREA

Unidad de Gestión Clínica Farmacia.

	ELABORACIÓN DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS	Código: PNT/Cox1985
		Página: 7 de 16

la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes se establece un sistema que permita garantizar la trazabilidad mediante procedimiento de vigilancia que comporten la identificación única e inequívoca de las donaciones, la del donante y del paciente, así como la instauración y el mantenimiento de sistemas de registros, que posibiliten a su vez la evaluación de la información.

Siguiendo las recomendaciones del artículo 42, se adoptaran todas las medidas necesarias para garantizar que pueda procederse al seguimiento del donante al receptor, y viceversa, de la extracción, verificación, tratamiento, conformidad y distribución de la sangre y sus componentes sanguíneos.

Se registrará la persona que realiza extracción sanguínea codificando la muestras con un número de extracción, fecha y hora; ver PNT extracción sanguínea. Dicho sistema de identificación inequívoco de cada donante y a su misma vez receptor del plasma rico en plaquetas permite la plena trazabilidad. Se procederá al etiquetado de la extracción ajustándose al sistema de identificación mencionado y a los requisitos que en materia de etiquetado que se recogen (anexo VI).

Siguiendo la normativa especificada en el artículo 33.3, se registrará tras la extracción, la recepción de la muestras, y el sistema de aleatorización y enmascaramiento de las misma (anexo VII). Se realizará una ficha técnica de elaboración para cada paciente (ejemplo ficha técnica: anexo XI). Tras su procesado se etiquetará el producto resultante y se remitirá para su administración registrando el tipo de muestra, el envío, fecha y hora (anexo IX).

En el servicio de Farmacia se conservaran estos datos en periodo y forma tal como se recoge en el artículo 42 del Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre.

7.BIBLIOGRAFÍA:

Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. Oper Tech Orthop 2010; 20:98–105

Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, del 27 de enero de 2003
Orden SPI/2101/2011, de 22 de julio, por el que se modifica el Anexo V del Real Decreto 1088/2005

Informe AEMPS V1/23052013



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA Y ÁREA

Unidad de Gestión Clínica Farmacia.

	ELABORACIÓN DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS	Código: PNT/Cox1985
		Página: 8 de 16

ANEXO IV: COMPOSICIÓN PLASMA RICO EN PLAQUETAS

Categoría	Proteínas	Función
Proteínas Adhesivas	Factor Von Willebrand+Pro-péptido, Fibrinógeno, Fibronectina, Vitronectina, TSP-1, laminina-8 (subunidades de laminina alpha4- y alpha5-), SCUBE1	Interacción celular, hemostasia y coagulación, composición de la matriz extracelular.
Factores de coagulación y proteínas asociadas	Factor V/Va, proteína del tipo factor XI, multimerina, proteína S, quimiógeno de alto peso molecular, antitrombina III, inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI)1	Producción de trombina y su regulación
Factores fibrinolíticos y proteínas asociadas	Plasminógeno, PAI-1, u-PA, alfa 2 antiplasmina, glicoproteína rica en histidina, TAFI, alfa 2 macroglobulina	Producción de plasmina y modelado vascular
Proteasas y anti proteasas	Inhibidores de metaloproteasas 1-4 (TIMPs 1-4), metaloproteasas -1, -2, -4, -9, ADAMTS 13, TACE, inhibidor plaquetario de FIX, proteasa nexina 2, inhibidor C1, inhibidor 8 de la proteinasa serpina, alfa 1 antitripsina	Angiogénesis, modelado vascular, regulación de la coagulación, regulación del comportamiento celular
Factores de crecimiento	PDGF, TGF-beta 1 y 2, EGF, IGF-1, VEGF (A y C), bFGF (FGF-2), HGF, BMP-2, -4, -6, CTGF	Quimiotaxis, Proliferación celular y diferenciación, angiogénesis
Quimioquinas, citoquinas y otros	RANTES, IL8, MIP 1-alfa, ENA 78, MCP-3, alfa GRO, angiopoietina 1, IGF-BP3, IL-6sR, PF4, proteína básica plaquetaria, NAP-2, péptido III activador del tejido conectivo, HMGB1, FasL, LIGHT, TRAIL, alfa SDF 1, endostatinas, osteonectina, sialoproteína ósea	Regulación de la angiogénesis, modelado vascular, interacciones celulares, formación ósea
Proteínas antimicrobianas	Trombocidinas	Propiedades bactericidas y fungicidas
Glicoproteínas de membrana	alphaIIb beta3, alpha v beta3, GPIIb, PECAM-1, la mayoría de los constituyentes de la membrana plasmática, receptores de los agonistas primarios, CD40L, factor tisular, P-selectina, TLT-1	Agregación y adhesión de plaquetas, endocitosis de las proteínas, inflamación, generación de trombina, interacciones entre plaquetas y leucocitos
Otros	Sulfato de condroitina 4, albúmina, inmunoglobulinas, disabled-2, semaforina	Promueve la angiogénesis la regeneración del cartilago, la fibrosis y la adhesión plaquetaria

TABLA 1: Descripción de la composición de proteínas y factores de crecimiento contenidos en un plasma rico en plaquetas (4)



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA Y ÁREA

Unidad de Gestión Clínica Farmacia.

	ANEXO V: CONDICIONES DE TRANSPORTE DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS	Código: PNT/Cox1985
		Página: 9 de 16

Condiciones de almacenamiento, transporte y distribución de la sangre y los componentes sanguíneos

CONSERVACIÓN

Conservación en estado líquido

Componente	Temperatura de conservación	Tiempo máximo de conservación
Preparados eritrocitarios y sangre total (cuando se utiliza sangre total para transfusión).	+ 2 a + 6 °C	28-49 días, dependiendo del procedimiento de extracción, procesamiento y conservación utilizado.
Preparados de plaquetas.	+ 20 a + 24 °C	Cinco días; pueden conservarse hasta siete días si se combina con un sistema de detección o reducción de contaminación bacteriana.
Granulocitos.	+ 20 a + 24 °C	24 horas.

Crioconservación

Componente	Condiciones y duración de la conservación
Hemáties.	30 años, dependiendo del procedimiento de extracción, procesamiento y conservación utilizado.
Plaquetas.	24 meses, dependiendo del procedimiento de extracción, procesamiento y conservación utilizado.
Plasma y crioprecipitado.	36 meses, dependiendo del procedimiento de extracción, procesamiento y conservación utilizado.



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA Y ÁREA

Unidad de Gestión Clínica Farmacia.

	ANEXO VI: ETIQUETADO	Código: PNT/Cox1985
		Página: 10 de 16

Código del ensayo: Cox1985 Nombre del centro sanitario : Hospital Universitario Virgen Macarena
MUESTRA SANGRE PERIFÉRICA: USO AUTÓLOGO
Nombre / apellidos: _____ Número de historia clínica: _____ Número de extracción: _____ Fecha y hora extracción: __/__/2015 __:____ Volumen extraído: ____ml

Código del ensayo: Cox1985 Nombre del centro sanitario : Hospital Universitario Virgen Macarena
MUESTRA PRP: USO AUTÓLOGO
Iniciales del paciente: _____ Número de historia clínica: _____ Fecha y hora extracción SANGRE: __/__/2015 __:____ Fechas y hora activación PRP: __/__/2015 __:____ Nombre del profesional sanitario: _____

Código del ensayo: Cox1985 Nombre del centro sanitario : Hospital Universitario Virgen Macarena
MUESTRA A. HIALURÓNICO
Inicialess: _____ Número de historia clínica: _____ Fechas y hora de preparación: __/__/2015 __:____ Nombre del profesional sanitario: _____

Código del ensayo: Cox1985 Nombre del centro sanitario : Hospital Universitario Virgen Macarena
MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN: USO AUTÓLOGO
Número de aleatorización del paciente: _____ Fecha y hora de obtención/activación : __/__/2015 __:____ Fechas y hora de inicio de transporte: __/__/2015 __:____



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA Y ÁREA

Unidad de Gestión Clínica Farmacia.

ANEXO VII: RECEPCIÓN DE MUESTRAS DE SANGRE PERIFÉRICA Y ALEATORIZACIÓN					Nº Eudra-CT: Código del protocolo: Cox1985 Página: 11 de 16	
Promotor: FUNDACIÓN PROGRESO Y SALUD		Investigador principal: Luis Javier Roca Ruiz		Centro: Hospital Universitario Virgen Macarena		
Iniciales paciente	NHC Paciente	Nº extracción	Unidades recibidas/ volumen total	N aleatorización	Fecha y hora de recepción	Médico responsable

Fecha (dd-mm-aaaa) _____ Nombre y Firma del Farmacéutico _____
Formulario de Recepción de Muestras de sangre periférica, ver 1.0 2 de febrero 20



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA Y ÁREA

Unidad de Gestión Clínica Farmacia.

**ANEXO VIIIA: FICHA TÉCNICA DE ELABORACIÓN DE FÁRMACO DEL ENSAYO COX 1985:
PLASMA RICO EN PLAQUETAS**

Plasma Rico en Plaquetas											
Iniciales paciente	Nº de aleatorización	Nº historia clínica	Nº hemograma PRP y vol (5ml)	Nº cultivo y vol (1ml)	Nº criotubo y vol (2ml)	Vol cloruro cálcico (0.4ml)	Referencia/ Lote Cloruro cálcico	Caducidad Cloruro Cálcico	Hora activación	Vol obtenido PRP para inyectar (6.4ml)	Se inyecta/desecha

Fecha (dd-mm-aaaa) _____ Nombre y Firma del Farmacéutico _____
Formulario de Recepción de Muestras de sangre periférica, ver 1.0 2 de febrero 2015



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA Y ÁREA

Unidad de Gestión Clínica Farmacia.

**ANEXO VIII B: FICHA TÉCNICA DE ELABORACIÓN DEL
FÁRMACO DEL ENSAYO COX 1985: ÁCIDO HIALURÓNICO**

ÁCIDO HIALURÓNICO							
Iniciales	Nº de aleatorización	Nº historia clínica	Vol ácido hialurónico	Referencia/Lote	Caducidad	Fecha y preparación	Observaciones

Fecha (dd-mm-aaaa) _____ Nombre y Firma del Farmacéutico _____

Formulario de Recepción de Muestras de sangre periférica, ver 1.0 2 de febrero 2015

14



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA Y ÁREA

Unidad de Gestión Clínica Farmacia.

ANEXO IX: FORMULARIO DE DISPENSACIÓN DE MUESTRAS		Nº Eudra-CT: Código del protocolo: Cox1985 Página : 15 de 16
Promotor: FUNDACIÓN PROGRESO Y SALUD	Investigador principal: Luis Javier Roca Ruiz	Centro: Hospital Universitario Virgen Macarena

N aleatorización	Fecha y hora de dispensación	Unidades dispensadas	Tipo de Muestra: PRP o Hialurónico	Comentarios

Fecha (dd-mm-aaaa) _____ Nombre y Firma del Farmacéutico _____

Formulario de Recepción de Muestras de sangre periférica, ver 1.0 2 de febrero 2015

15



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA Y ÁREA

Unidad de Gestión Clínica Farmacia.

ANEXO X: RECEPCIÓN DE RESIDUOS		Nº Eudra-CT: Código del protocolo: Cox1985 Página: 16 de 16
Promotor: FUNDACIÓN PROGRESO Y SALUD	Investigador principal: Luis Javier Roca Ruiz	Centro: Hospital Universitario Virgen Macarena

N aleatorización	Fecha y hora de recepción	Estado de enmascaramiento	Unidades	Tipo de Muestra: PRP o Hialurónico	Comentarios

Fecha (dd-mm-aaaa) _____ Nombre y Firma del Farmacéutico _____

Formulario de Recepción de Muestras de sangre periférica, ver 1.0 2 de febrero 2015

Anexo 12 PNT Infiltración de cadera



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA Y ÁREA

Unidad de Gestión Clínica Cirugía Ortopédica y Traumatología.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO

	INFILTRACIÓN DE CADERA	Código: PNT/Cox1985
		Página: 1 de 3
		Archivado: 1/3/15
Redactado por:	María del Mar Villanova López MIR 5º HUVM	Fecha edición: 15/2/15 Firma:
Revisado por:	Luis Javier Roca Ruiz FEZ COT HUVM	Fecha: 1/3/2015 Firma:
Aprobado por:	Luis Silva Gallardo Jefe de Servicio COT HUVM	Fecha: 2/3/2015 Firma:

Índice

1. Objetivo
2. Responsabilidad de aplicación y alcance
3. Descripción
 - 3.1 Material y equipo
 - 3.2 Entorno
 - 3.3 Método
- 4.Registro
- 5.Bibliografía
6. Anexos

1.Objetivo:

Descripción de procedimiento de infiltración de cadera afecta del fármaco del ensayo clínico Cox 1985.

2. Responsabilidad de aplicación y alcance:

El procedimiento de infiltración de la cadera se llevará a cabo por el investigador

principal. Es su responsabilidad la adecuada información al paciente del procedimiento y su administración

3. Descripción

3.1 Material y equipo

Ecógrafo
Paños estériles
Guantes estériles
Clorhexidina
Solución jabonosa
Gasas y compresas
Solución de PRP o Ácido hialurónico
Apósito
Jeringas 20G o 22G (ProtectIV Safety I.V.Catheter, Ref 3056, 3050)

3.2 Entorno

La infiltración de cadera tendrá lugar en la Sala de infiltraciones de las CCEE de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

3.3 Método

Tras la recepción del fármaco a administrar y comprobando la trazabilidad del mismo (registro de recepción y administración del fármaco; Anexo I), no habrán pasado más de 20 minutos desde la extracción sanguínea se colocará al paciente desvestido en decúbito supino en la camilla exploradora con la cadera en rotación externa máxima. Tras limpieza con solución jabonosa se procederá a la desinfección de la zona cutánea mediante clorhexidina alcohólica 2%. Se aplicarán a la zona afecta los paños estériles aislando la zona a tratar. Mediante control ecográfico (Sonosite Fujifilm ®) con sonda lineal multifrecuencia de 5-10 MHz se localizará la base de la cabeza femoral colocando la misma en el eje longitudinal a unos 45 °. Mediante aguja espinal de 20G a 22G y para asegurar un sellado hermético y prevenir pérdidas durante la administración, se asegurará la aguja correctamente mientras sostiene con firmeza el adaptador Luer de la jeringa. Se procederá a la infiltración que se realizará en la concavidad existente entre la cabeza del fémur y la superficie anterior del cuello quirúrgico (1). Una vez aplicado el producto se colocará un apósito estéril en la zona de infiltración y se mantendrá al paciente 5 minutos en decúbito supino. Tras comprobar el buen estado clínico del paciente se le permitirá el decúbito supino y la deambulación. Cualquier AAG, tanto si se considera o no en relación con la infiltración de PRP o la de ácido hialurónico (Hilano G-F 20), será comunicado inmediatamente al promotor del ensayo por e-mail (gestiónensayosclínicos.fps@juntadeandalucia.es), teléfono (955 04 04 50) ó fax (955 04 04 57), en un plazo de 24 horas desde que se tiene noticia de la existencia del acontecimiento.

En la historia clínica del paciente se conservará la etiqueta adherida al tubo con el tratamiento aplicado. Se registrará todo el proceso en el anexo XII y el CRD del paciente

4. Registro:

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

1.1. Definiciones

Se registrarán todos los acontecimientos adversos (AA) en los cuadernos de recogida de datos desde el momento que el paciente firme su consentimiento informado. El investigador decidirá si estos acontecimientos están relacionados con la intervención de la infiltración de PRP o la de ácido hialurónico (Hilano G-F 20) (no relacionado, improbable, posible, probable, seguro, no valorable) y su decisión será registrada en las hojas para todos los acontecimientos adversos. No se considerarán como efectos secundarios o toxicidad los acontecimientos adversos no relacionados con el tratamiento con el PRP o la de ácido hialurónico (Hilano G-F 20) (es decir, comunicados como no relacionados o de relación improbable); estos serán informados por separado en el análisis.

Un acontecimiento adverso se define como cualquier episodio o experiencia médica desfavorable en un paciente o sujeto de ensayo clínico que recibe un tratamiento experimental, en este estudio la infiltración de PRP o el comparador; la de ácido hialurónico (Hilano G-F 20), sin importar la dosis o relación causal. Además, todo acontecimiento asociado a una sobredosis del producto, también será considerado como acontecimiento adverso. Un trastorno persistente es una afección clínica (incluido un trastorno que está siendo tratado) que se diagnosticó antes de que el sujeto firmara el consentimiento informado y que está documentado en la historia médica del sujeto. Un Acontecimiento Adverso Grave (AAG) se define como cualquier experiencia no deseada que afecta a un paciente, se considere o no relacionada con el tratamiento del protocolo. Los acontecimientos adversos graves son aquellos que dan lugar a:

- La muerte.
- Un acontecimiento con riesgo para la vida (es decir, hubo un riesgo de muerte inmediata del paciente en el momento en que se observó la reacción).
- Hospitalización o prolongación de una hospitalización.
- Discapacidad/incapacidad persistente o significativa.
- Una anomalía congénita o un defecto de nacimiento en descendientes.
- Cualquier otra condición médica importante (es decir, reacciones adversas importantes que no suponen un riesgo inmediato para la vida y no dan lugar a la muerte o a la hospitalización pero que pueden poner en peligro al paciente o pueden necesitar intervención para prevenir otro de los resultados listados arriba) según el criterio médico apropiado.

1.2. Registro y comunicación de acontecimientos adversos

Acontecimientos adversos no graves

Todos los acontecimientos adversos deberán ser registrados en la historia clínica del paciente y en el cuaderno de recogida de datos usando una terminología médica estándar, evitando el uso de expresiones ambiguas o coloquiales. Se anotarán las fechas de comienzo y resolución y la gravedad de todo acontecimiento adverso, así como su relación con el fármaco del estudio. La gravedad del acontecimiento adverso (leve, moderado, grave) y la relación con el procedimiento (no relacionado, improbable, posible, probable, seguro, o no valorable), se valorará con arreglo a unas

directrices que a continuación se especifican. También se anotarán las medidas adoptadas y los resultados obtenidos (por ej. hospitalización, retirada de tratamiento, etc.) de todo acontecimiento adverso. Los AA que seguramente no estén relacionados con el procedimiento (es decir, comunicados como no relacionados) no serán considerados como reacciones adversas a la infiltración de PRP o la de ácido hialurónico (Hilano G-F 20).

Acontecimientos adversos graves

Cualquier AAG, tanto si se considera o no en relación con la infiltración de PRP o la de ácido hialurónico (Hilano G-F 20), debe ser comunicado inmediatamente al promotor del ensayo por e-mail (gestiónensayosclínicos.fps@juntadeandalucia.es), teléfono (955 04 04 50) ó fax (955 04 04 57), en un plazo de 24 horas desde que se tiene noticia de la existencia del acontecimiento. El promotor deberá informar periódicamente, de todos los acontecimientos adversos graves y/o inesperados al Comité de Seguridad. Con esta información el Comité de Seguridad bajo su criterio podrá interrumpir o modificar el tratamiento e incluso producir la salida del estudio del paciente. La comunicación deberá hacerse a través del formulario de notificación de acontecimientos adversos graves que se incluye en el cuaderno de recogida de datos. Si se realiza por teléfono la notificación, el informe telefónico deberá incluir una descripción detallada del acontecimiento y sus secuelas, además de la relación de causalidad del fármaco en estudio que establezca el investigador.

Deberán notificarse los acontecimientos adversos graves que se produzcan en cualquier momento tras la inclusión del paciente en el estudio, es decir, desde la firma del consentimiento informado por el sujeto y hasta 30 días después de que el paciente haya completado o abandonado el estudio. Se considera que un sujeto ha finalizado el estudio una vez realizada la última visita o el último contacto con el investigador o colaborador. La fecha de retirada o abandono será aquella en la que el paciente y/o el investigador determinen que el sujeto ya no puede cumplir con el protocolo. Se comunicará lo antes posible al CEIC del centro participante en el estudio y/o AEMPS los informes de los acontecimientos adversos graves, de acuerdo a la legislación actualmente vigente.

Efectos adversos graves o graves inesperados

Los acontecimientos adversos clasificados como relacionados con la administración de la mediación a estudio o con el comparador, serán clasificados como efectos adversos. Además, aquellos efectos adversos graves que no hayan sido descritos anteriormente, serán clasificados como efectos adversos graves e inesperados. La comunicación de efectos adversos graves o graves inesperados por parte del promotor a la Agencia Española del Medicamento y al comité de ética de referencia se realizarán mediante el RD 577/2013 de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

1.3. Valoración de la causalidad y gravedad de los acontecimientos adversos

El investigador hará la valoración de causalidad usando las siguientes definiciones:

NO RELACIONADO: No hay evidencia de ninguna relación causal.

IMPROBABLE: Existe poca evidencia que sugiera una relación causal (p.ej. el

acontecimiento no se presentó en un periodo de tiempo razonable después de la administración de la terapia celular del estudio). Hay otra explicación razonable para el acontecimiento (p.ej. la condición clínica del paciente, otros tratamientos concomitantes).

POSIBLE: Existen evidencias que sugieren una posible relación causal (p.ej. porque el acontecimiento ocurrió en un tiempo razonable después de la administración de la terapia celular del estudio). Sin embargo, la influencia de otros factores puede haber contribuido al acontecimiento (p.ej. la condición clínica del paciente, otros tratamientos concomitantes).

PROBABLE: Existen evidencias que sugieren una relación causal y la influencia de otros factores es poco probable.

SEGURO: Existen evidencias claras que sugieren una relación causal y se puede descartar una posible contribución de otros factores.

NO VALORABLE: No hay evidencia suficiente o es incompleta para poder hacer un juicio clínico sobre una relación causal

El Investigador, igualmente, valorará la intensidad del acontecimiento atendiendo a la siguiente clasificación:

LEVE: El AA es apreciado por el paciente pero no interfiere con su vida.

MODERADO: El AA produce molestia e interfiere con la vida habitual.

GRAVE: El AA limita severamente la capacidad del paciente de realizar tareas habituales y requiere tratamiento sintomático.

5. Bibliografía:

De Smet AA. Ultrasound-guided injections and aspirations of the extremities. Semin Roengenol. 2004;39:145–54.

☐

Informe AEMPS 1/23052013 ☐

Anexo 13: Informe de la AEMPS sobre el uso del plasma rico en plaquetas



INFORME/V1/23052013

Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas

Fecha de publicación: 23 de mayo de 2013

24/05/2013 y 06/08/2013: corrección de errores (ver al final).

En los últimos años se ha experimentado un notable crecimiento en el uso de los llamados «factores de crecimiento» para muchas de patologías y situaciones clínicas. De todos ellos, quizá el que ha alcanzado un uso más extendido es el empleo de los factores de crecimiento de origen plasmático con diferentes variantes metodológicas, al que nos referiremos a lo largo del documento como Plasma Rico en Plaquetas (PRP).

Este uso generalizado del PRP ha sobrepasado en gran medida la capacidad de la comunidad científica para generar evidencia sobre sus beneficios. Existe, además, una cierta controversia sobre la consideración que debe tener el PRP. El objetivo del presente documento es establecer el marco de uso del PRP en España, las obligaciones que deben respetar sus fabricantes y la información mínima que deben recibir los pacientes a quienes se les aplique.

INTRODUCCIÓN SOBRE EL PLASMA RICO EN PLAQUETAS Y SUS MODALIDADES

Las plaquetas son fragmentos citoplásmicos pequeños y sin núcleo derivados de sus precursores, los megacariocitos. Aunque tradicionalmente han sido consideradas como los agentes responsables de la hemostasia, las plaquetas juegan también un papel muy importante en la reparación y regeneración de diferentes tejidos (hueso, cartilago, tendones, ligamentos, etcétera). La activación plaquetaria tras un daño tisular o vascular produce: 1) un tapón plaquetario y un coágulo que permite la hemostasia y 2) la secreción de una gran variedad de moléculas (factores de crecimiento y otras citoquinas) (1-4).

La definición de PRP es muy controvertida. La única definición defendida consistentemente en la literatura, define el PRP como un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel basal (150.000-350.000/ μ L)(1).

El PRP se puede obtener de forma manual mediante “técnica abierta” o mediante kits desechables con “técnica cerrada”. Existen al menos 16 sistemas comerciales de separación de plaquetas, y han sido descritas diversas técnicas (diferente velocidad de centrifugación, doble centrifugación, etcétera).

Dependiendo del sistema empleado, las concentraciones de plaquetas, leucocitos, eritrocitos y factores de crecimiento pueden variar. Al utilizar los distintos métodos se obtienen diferentes fracciones, entre las que se encuentran: Preparado Rico en Factores de Crecimiento (PRGF), Plasma Rico en Plaquetas y Factores de Crecimiento (PRPGF), Plasma Rico en Plaquetas (PRP), Plasma Pobre en Plaquetas (PPP), Plasma Rico en Plaquetas y Rico en Leucocitos (LR-PRP), Plasma Rico en Plaquetas y Pobre en Leucocitos (LP-PRP).

Bajo la nomenclatura de PRP se engloban por tanto las diferentes fracciones, anteriormente citadas, que se pueden

obtener dependiendo del sistema empleado. Aunque se han realizado ensayos *in vitro* para determinar el contenido celular y molecular de los diferentes sistemas comerciales, aún no se conoce la influencia de estas diferencias en la práctica clínica. La tabla 1 muestra de forma esquemática las diversas proteínas contenidas en el PRP.

Categoría	Proteínas	Función
Proteínas Adhesivas	Factor Von Willebrand-Proteína Fibroglina, Fibronectina, Vitronectina, TSP-1, Laminina-5 (subunidades de laminina α 1-5 y β 1-5), SCAR-1	Interacción celular, hemostasia y angiogénesis, composición de la matriz extracelular.
Factores de crecimiento y proteínas asociadas	Factor V/VIa, proteína del tipo factor XI, endotelina, proteína S, endotelina de alto peso molecular, endotelina B, inhibidor de la vía del factor tisular (TTP1)	Produce desde trombina y su regulación.
Factores fibrinolíticos y proteínas asociadas	Plasminógeno, PAI-1, uPA, a1-2 antiplasmina, plasminocriptina, urokinasa, TAFI, a1-2 macroglobulina	Produce desde plasmina y modula de vascular.
Proteínas y anti-proteínas	Inhibidores de metaloproteinasas: 1-4 (TIMP-1-4) metaloproteinasas: -1, -2, -4, -5, ADAMTS-1, TACE, inhibidor plasminocriptina, inhibidor urokinasa, inhibidor C1, inhibidor 8 de la proteólisis, serpins, a1-1 antitripsina	Angiogénesis, remodelado vascular, regulación de la coagulación, regulación del comportamiento celular.
Factores de crecimiento	PDGF: TGF- β 1 y 2, DGF: IGF-1, VEGF: A y C, HGF: (FGF-2), bFGF, BMP-3, -4, -6, CTGF	Quemotaxis, Proliferación celular y diferenciación, angiogénesis.
Quemotaxis, citoquinas y otros	RANTES, IL-8, MIP-1- α , IL-8, IL-10, MCP-1, a1-1 GRI, angiopoietina 1, IGF-1, IL-6, IL-11, IL-13, IL-15, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, IL-34, IL-35, IL-36, IL-37, IL-38, IL-39, IL-40, IL-41, IL-42, IL-43, IL-44, IL-45, IL-46, IL-47, IL-48, IL-49, IL-50, IL-51, IL-52, IL-53, IL-54, IL-55, IL-56, IL-57, IL-58, IL-59, IL-60, IL-61, IL-62, IL-63, IL-64, IL-65, IL-66, IL-67, IL-68, IL-69, IL-70, IL-71, IL-72, IL-73, IL-74, IL-75, IL-76, IL-77, IL-78, IL-79, IL-80, IL-81, IL-82, IL-83, IL-84, IL-85, IL-86, IL-87, IL-88, IL-89, IL-90, IL-91, IL-92, IL-93, IL-94, IL-95, IL-96, IL-97, IL-98, IL-99, IL-100, IL-101, IL-102, IL-103, IL-104, IL-105, IL-106, IL-107, IL-108, IL-109, IL-110, IL-111, IL-112, IL-113, IL-114, IL-115, IL-116, IL-117, IL-118, IL-119, IL-120, IL-121, IL-122, IL-123, IL-124, IL-125, IL-126, IL-127, IL-128, IL-129, IL-130, IL-131, IL-132, IL-133, IL-134, IL-135, IL-136, IL-137, IL-138, IL-139, IL-140, IL-141, IL-142, IL-143, IL-144, IL-145, IL-146, IL-147, IL-148, IL-149, IL-150, IL-151, IL-152, IL-153, IL-154, IL-155, IL-156, IL-157, IL-158, IL-159, IL-160, IL-161, IL-162, IL-163, IL-164, IL-165, IL-166, IL-167, IL-168, IL-169, IL-170, IL-171, IL-172, IL-173, IL-174, IL-175, IL-176, IL-177, IL-178, IL-179, IL-180, IL-181, IL-182, IL-183, IL-184, IL-185, IL-186, IL-187, IL-188, IL-189, IL-190, IL-191, IL-192, IL-193, IL-194, IL-195, IL-196, IL-197, IL-198, IL-199, IL-200, IL-201, IL-202, IL-203, IL-204, IL-205, IL-206, IL-207, IL-208, IL-209, IL-210, IL-211, IL-212, IL-213, IL-214, IL-215, IL-216, IL-217, IL-218, IL-219, IL-220, IL-221, IL-222, IL-223, IL-224, IL-225, IL-226, IL-227, IL-228, IL-229, IL-230, IL-231, IL-232, IL-233, IL-234, IL-235, IL-236, IL-237, IL-238, IL-239, IL-240, IL-241, IL-242, IL-243, IL-244, IL-245, IL-246, IL-247, IL-248, IL-249, IL-250, IL-251, IL-252, IL-253, IL-254, IL-255, IL-256, IL-257, IL-258, IL-259, IL-260, IL-261, IL-262, IL-263, IL-264, IL-265, IL-266, IL-267, IL-268, IL-269, IL-270, IL-271, IL-272, IL-273, IL-274, IL-275, IL-276, IL-277, IL-278, IL-279, IL-280, IL-281, IL-282, IL-283, IL-284, IL-285, IL-286, IL-287, IL-288, IL-289, IL-290, IL-291, IL-292, IL-293, IL-294, IL-295, IL-296, IL-297, IL-298, IL-299, IL-300, IL-301, IL-302, IL-303, IL-304, IL-305, IL-306, IL-307, IL-308, IL-309, IL-310, IL-311, IL-312, IL-313, IL-314, IL-315, IL-316, IL-317, IL-318, IL-319, IL-320, IL-321, IL-322, IL-323, IL-324, IL-325, IL-326, IL-327, IL-328, IL-329, IL-330, IL-331, IL-332, IL-333, IL-334, IL-335, IL-336, IL-337, IL-338, IL-339, IL-340, IL-341, IL-342, IL-343, IL-344, IL-345, IL-346, IL-347, IL-348, IL-349, IL-350, IL-351, IL-352, IL-353, IL-354, IL-355, IL-356, IL-357, IL-358, IL-359, IL-360, IL-361, IL-362, IL-363, IL-364, IL-365, IL-366, IL-367, IL-368, IL-369, IL-370, IL-371, IL-372, IL-373, IL-374, IL-375, IL-376, IL-377, IL-378, IL-379, IL-380, IL-381, IL-382, IL-383, IL-384, IL-385, IL-386, IL-387, IL-388, IL-389, IL-390, IL-391, IL-392, IL-393, IL-394, IL-395, IL-396, IL-397, IL-398, IL-399, IL-400, IL-401, IL-402, IL-403, IL-404, IL-405, IL-406, IL-407, IL-408, IL-409, IL-410, IL-411, IL-412, IL-413, IL-414, IL-415, IL-416, IL-417, IL-418, IL-419, IL-420, IL-421, IL-422, IL-423, IL-424, IL-425, IL-426, IL-427, IL-428, IL-429, IL-430, IL-431, IL-432, IL-433, IL-434, IL-435, IL-436, IL-437, IL-438, IL-439, IL-440, IL-441, IL-442, IL-443, IL-444, IL-445, IL-446, IL-447, IL-448, IL-449, IL-450, IL-451, IL-452, IL-453, IL-454, IL-455, IL-456, IL-457, IL-458, IL-459, IL-460, IL-461, IL-462, IL-463, IL-464, IL-465, IL-466, IL-467, IL-468, IL-469, IL-470, IL-471, IL-472, IL-473, IL-474, IL-475, IL-476, IL-477, IL-478, IL-479, IL-480, IL-481, IL-482, IL-483, IL-484, IL-485, IL-486, IL-487, IL-488, IL-489, IL-490, IL-491, IL-492, IL-493, IL-494, IL-495, IL-496, IL-497, IL-498, IL-499, IL-500, IL-501, IL-502, IL-503, IL-504, IL-505, IL-506, IL-507, IL-508, IL-509, IL-510, IL-511, IL-512, IL-513, IL-514, IL-515, IL-516, IL-517, IL-518, IL-519, IL-520, IL-521, IL-522, IL-523, IL-524, IL-525, IL-526, IL-527, IL-528, IL-529, IL-530, IL-531, IL-532, IL-533, IL-534, IL-535, IL-536, IL-537, IL-538, IL-539, IL-540, IL-541, IL-542, IL-543, IL-544, IL-545, IL-546, IL-547, IL-548, IL-549, IL-550, IL-551, IL-552, IL-553, IL-554, IL-555, IL-556, IL-557, IL-558, IL-559, IL-560, IL-561, IL-562, IL-563, IL-564, IL-565, IL-566, IL-567, IL-568, IL-569, IL-570, IL-571, IL-572, IL-573, IL-574, IL-575, IL-576, IL-577, IL-578, IL-579, IL-580, IL-581, IL-582, IL-583, IL-584, IL-585, IL-586, IL-587, IL-588, IL-589, IL-590, IL-591, IL-592, IL-593, IL-594, IL-595, IL-596, IL-597, IL-598, IL-599, IL-600, IL-601, IL-602, IL-603, IL-604, IL-605, IL-606, IL-607, IL-608, IL-609, IL-610, IL-611, IL-612, IL-613, IL-614, IL-615, IL-616, IL-617, IL-618, IL-619, IL-620, IL-621, IL-622, IL-623, IL-624, IL-625, IL-626, IL-627, IL-628, IL-629, IL-630, IL-631, IL-632, IL-633, IL-634, IL-635, IL-636, IL-637, IL-638, IL-639, IL-640, IL-641, IL-642, IL-643, IL-644, IL-645, IL-646, IL-647, IL-648, IL-649, IL-650, IL-651, IL-652, IL-653, IL-654, IL-655, IL-656, IL-657, IL-658, IL-659, IL-660, IL-661, IL-662, IL-663, IL-664, IL-665, IL-666, IL-667, IL-668, IL-669, IL-670, IL-671, IL-672, IL-673, IL-674, IL-675, IL-676, IL-677, IL-678, IL-679, IL-680, IL-681, IL-682, IL-683, IL-684, IL-685, IL-686, IL-687, IL-688, IL-689, IL-690, IL-691, IL-692, IL-693, IL-694, IL-695, IL-696, IL-697, IL-698, IL-699, IL-700, IL-701, IL-702, IL-703, IL-704, IL-705, IL-706, IL-707, IL-708, IL-709, IL-710, IL-711, IL-712, IL-713, IL-714, IL-715, IL-716, IL-717, IL-718, IL-719, IL-720, IL-721, IL-722, IL-723, IL-724, IL-725, IL-726, IL-727, IL-728, IL-729, IL-730, IL-731, IL-732, IL-733, IL-734, IL-735, IL-736, IL-737, IL-738, IL-739, IL-740, IL-741, IL-742, IL-743, IL-744, IL-745, IL-746, IL-747, IL-748, IL-749, IL-750, IL-751, IL-752, IL-753, IL-754, IL-755, IL-756, IL-757, IL-758, IL-759, IL-760, IL-761, IL-762, IL-763, IL-764, IL-765, IL-766, IL-767, IL-768, IL-769, IL-770, IL-771, IL-772, IL-773, IL-774, IL-775, IL-776, IL-777, IL-778, IL-779, IL-780, IL-781, IL-782, IL-783, IL-784, IL-785, IL-786, IL-787, IL-788, IL-789, IL-790, IL-791, IL-792, IL-793, IL-794, IL-795, IL-796, IL-797, IL-798, IL-799, IL-800, IL-801, IL-802, IL-803, IL-804, IL-805, IL-806, IL-807, IL-808, IL-809, IL-810, IL-811, IL-812, IL-813, IL-814, IL-815, IL-816, IL-817, IL-818, IL-819, IL-820, IL-821, IL-822, IL-823, IL-824, IL-825, IL-826, IL-827, IL-828, IL-829, IL-830, IL-831, IL-832, IL-833, IL-834, IL-835, IL-836, IL-837, IL-838, IL-839, IL-840, IL-841, IL-842, IL-843, IL-844, IL-845, IL-846, IL-847, IL-848, IL-849, IL-850, IL-851, IL-852, IL-853, IL-854, IL-855, IL-856, IL-857, IL-858, IL-859, IL-860, IL-861, IL-862, IL-863, IL-864, IL-865, IL-866, IL-867, IL-868, IL-869, IL-870, IL-871, IL-872, IL-873, IL-874, IL-875, IL-876, IL-877, IL-878, IL-879, IL-880, IL-881, IL-882, IL-883, IL-884, IL-885, IL-886, IL-887, IL-888, IL-889, IL-890, IL-891, IL-892, IL-893, IL-894, IL-895, IL-896, IL-897, IL-898, IL-899, IL-900, IL-901, IL-902, IL-903, IL-904, IL-905, IL-906, IL-907, IL-908, IL-909, IL-910, IL-911, IL-912, IL-913, IL-914, IL-915, IL-916, IL-917, IL-918, IL-919, IL-920, IL-921, IL-922, IL-923, IL-924, IL-925, IL-926, IL-927, IL-928, IL-929, IL-930, IL-931, IL-932, IL-933, IL-934, IL-935, IL-936, IL-937, IL-938, IL-939, IL-940, IL-941, IL-942, IL-943, IL-944, IL-945, IL-946, IL-947, IL-948, IL-949, IL-950, IL-951, IL-952, IL-953, IL-954, IL-955, IL-956, IL-957, IL-958, IL-959, IL-960, IL-961, IL-962, IL-963, IL-964, IL-965, IL-966, IL-967, IL-968, IL-969, IL-970, IL-971, IL-972, IL-973, IL-974, IL-975, IL-976, IL-977, IL-978, IL-979, IL-980, IL-981, IL-982, IL-983, IL-984, IL-985, IL-986, IL-987, IL-988, IL-989, IL-990, IL-991, IL-992, IL-993, IL-994, IL-995, IL-996, IL-997, IL-998, IL-999, IL-1000, IL-1001, IL-1002, IL-1003, IL-1004, IL-1005, IL-1006, IL-1007, IL-1008, IL-1009, IL-1010, IL-1011, IL-1012, IL-1013, IL-1014, IL-1015, IL-1016, IL-1017, IL-1018, IL-1019, IL-1020, IL-1021, IL-1022, IL-1023, IL-1024, IL-1025, IL-1026, IL-1027, IL-1028, IL-1029, IL-1030, IL-1031, IL-1032, IL-1033, IL-1034, IL-1035, IL-1036, IL-1037, IL-1038, IL-1039, IL-1040, IL-1041, IL-1042, IL-1043, IL-1044, IL-1045, IL-1046, IL-1047, IL-1048, IL-1049, IL-1050, IL-1051, IL-1052, IL-1053, IL-1054, IL-1055, IL-1056, IL-1057, IL-1058, IL-1059, IL-1060, IL-1061, IL-1062, IL-1063, IL-1064, IL-1065, IL-1066, IL-1067, IL-1068, IL-1069, IL-1070, IL-1071, IL-1072, IL-1073, IL-1074, IL-1075, IL-1076, IL-1077, IL-1078, IL-1079, IL-1080, IL-1081, IL-1082, IL-1083, IL-1084, IL-1085, IL-1086, IL-1087, IL-1088, IL-1089, IL-1090, IL-1091, IL-1092, IL-1093, IL-1094, IL-1095, IL-1096, IL-1097, IL-1098, IL-1099, IL-1100, IL-1101, IL-1102, IL-1103, IL-1104, IL-1105, IL-1106, IL-1107, IL-1108, IL-1109, IL-1110, IL-1111, IL-1112, IL-1113, IL-1114, IL-1115, IL-1116, IL-1117, IL-1118, IL-1119, IL-1120, IL-1121, IL-1122, IL-1123, IL-1124, IL-1125, IL-1126, IL-1127, IL-1128, IL-1129, IL-1130, IL-1131, IL-1132, IL-1133, IL-1134, IL-1135, IL-1136, IL-1137, IL-1138, IL-1139, IL-1140, IL-1141, IL-1142, IL-1143, IL-1144, IL-1145, IL-1146, IL-1147, IL-1148, IL-1149, IL-1150, IL-1151, IL-1152, IL-1153, IL-1154, IL-1155, IL-1156, IL-1157, IL-1158, IL-1159, IL-1160, IL-1161, IL-1162, IL-1163, IL-1164, IL-1165, IL-1166, IL-1167, IL-1168, IL-1169, IL-1170, IL-1171, IL-1172, IL-1173, IL-1174, IL-1175, IL-1176, IL-1177, IL-1178, IL-1179, IL-1180, IL-1181, IL-1182, IL-1183, IL-1184, IL-1185, IL-1186, IL-1187, IL-1188, IL-1189, IL-1190, IL-1191, IL-1192, IL-1193, IL-1194, IL-1195, IL-1196, IL-1197, IL-1198, IL-1199, IL-1200, IL-1201, IL-1202, IL-1203, IL-1204, IL-1205, IL-1206, IL-1207, IL-1208, IL-1209, IL-1210, IL-1211, IL-1212, IL-1213, IL-1214, IL-1215, IL-1216, IL-1217, IL-1218, IL-1219, IL-1220, IL-1221, IL-1222, IL-1223, IL-1224, IL-1225, IL-1226, IL-1227, IL-1228, IL-1229, IL-1230, IL-1231, IL-1232, IL-1233, IL-1234, IL-1235, IL-1236, IL-1237, IL-1238, IL-1239, IL-1240, IL-1241, IL-1242, IL-1243, IL-1244, IL-1245, IL-1246, IL-1247, IL-1248, IL-1249, IL-1250, IL-1251, IL-1252, IL-1253, IL-1254, IL-1255, IL-1256, IL-1257, IL-1258, IL-1259, IL-1260, IL-1261, IL-1262, IL-1263, IL-1264, IL-1265, IL-1266, IL-1267, IL-1268, IL-1269, IL-1270, IL-1271, IL-1272, IL-1273, IL-1274, IL-1275, IL-1276, IL-1277, IL-1278, IL-1279, IL-1280, IL-1281, IL-1282, IL-1283, IL-1284, IL-1285, IL-1286, IL-1287, IL-1288, IL-1289, IL-1290, IL-1291, IL-1292, IL-1293, IL-1294, IL-1295, IL-1296, IL-1297, IL-1298, IL-1299, IL-1300, IL-1301, IL-1302, IL-1303, IL-1304, IL-1305, IL-1306, IL-1307, IL-1308, IL-1309, IL-1310, IL-1311, IL-1312, IL-1313, IL-1314, IL-1315, IL-1316, IL-1317, IL-1318, IL-1319, IL-1320, IL-1321, IL-1322, IL-1323, IL-1324, IL-1325, IL-1326, IL-1327, IL-1328, IL-1329, IL-1330, IL-1331, IL-1332, IL-1333, IL-1334, IL-1335, IL-1336, IL-1337, IL-1338, IL-1339, IL-1340, IL-1341, IL-1342, IL-1343, IL-1344, IL-1345, IL-1346, IL-1347, IL-1348, IL-1349, IL-1350, IL-1351, IL-1352, IL-1353, IL-1354, IL-1355, IL-1356, IL-1357, IL-1358, IL-1359, IL-1360, IL-1361, IL-1362, IL-1363, IL-1364, IL-1365, IL-1366, IL-1367, IL-1368, IL-1369, IL-1370, IL-1371, IL-1372, IL-1373, IL-1374, IL-1375, IL-1376, IL-1377, IL-1378, IL-1379, IL-1380, IL-1381, IL-1382, IL-1383, IL-1384, IL-1385, IL-1386, IL-1387, IL-1388, IL-1389, IL-1390, IL-1391, IL-1392, IL-1393, IL-1394, IL-1395, IL-1396, IL-1397, IL-1398, IL-1399, IL-1400, IL-1401, IL-1402, IL-1403, IL-1404, IL-1405, IL-1406, IL-1407, IL-1408, IL-1409, IL-1410, IL-1411, IL-1412, IL-1413, IL-1414, IL-1415, IL-1416, IL-1417, IL-1418, IL-1419, IL-1420, IL-1421, IL-1422, IL-1423, IL-1424, IL-1425, IL-1426, IL-1427, IL-1428, IL-1429, IL-1430, IL-1431, IL-1432, IL-1433, IL-1434, IL-1435, IL-1436, IL-1437, IL-1438, IL-1439, IL-1440, IL-1441, IL-1442, IL-1443, IL-1444, IL-1445, IL-1446, IL-1447, IL-1448, IL-1449, IL-1450, IL-1451, IL-1452, IL-1453, IL-1454, IL-1455, IL-1456, IL-1457, IL-1458, IL-1459, IL-1460, IL-1461, IL-1462, IL-1463, IL-1464, IL-1465, IL-1466, IL-1467, IL-1468, IL-1469, IL-1470, IL-1471, IL-1472, IL-1473, IL-1474, IL-1475, IL-1476, IL-1477, IL-1478, IL-1479, IL-1480, IL-1481, IL-1482, IL-1483, IL-1484, IL-1485, IL-1486, IL-1487, IL-1488, IL-1489, IL-1490, IL-1491, IL-1492, IL-1493, IL-1494, IL-1495, IL-1496, IL-1497, IL-1498, IL-1499, IL-1500, IL-1501, IL-1502, IL-1503, IL-1504, IL-1505, IL-1506, IL-1507, IL-1508, IL-1509, IL-1510, IL-1511, IL-1512, IL-1513, IL-1514, IL-1515, IL-1516, IL-1517, IL-1518, IL-1519, IL-1520, IL-1521, IL-1522, IL-1523, IL-1524, IL-1525, IL-1526, IL-1527, IL-1528, IL-1529, IL-1530, IL-1531, IL-1532, IL-1533, IL-1534, IL-1535, IL-1536, IL-1537, IL-1538, IL-1539, IL-1540, IL-1541, IL-1542, IL-1543, IL-1544, IL-1545, IL-1546, IL-1547, IL-1548, IL-1549, IL-1550, IL-1551, IL-1552, IL-1553, IL-1554, IL-1555, IL-1556, IL-1557, IL-1558, IL-1559, IL-1560, IL-1561, IL-1562, IL-1563, IL-1564, IL-1565, IL-1566, IL-1567, IL-1568, IL-1569, IL-1570, IL-1571, IL-1572, IL-1573, IL-1574, IL-1575, IL-1576, IL-1577, IL-1578, IL-1579, IL-1580, IL-1581, IL-1582, IL-1583, IL-1584, IL-1585, IL-1586, IL-1587, IL-1588, IL-1589, IL-1590, IL-1591, IL-1592, IL-1593, IL-1594, IL-1595, IL-1596, IL-1597, IL-1598, IL-1599, IL-1600, IL-1601, IL-1602, IL-1603, IL-1604, IL-1605, IL-1606, IL-1607, IL-1608, IL-1609, IL-1610, IL-1611, IL-1612, IL-1613, IL-1614, IL-1615, IL-1616, IL-1617, IL-1618, IL-1619, IL-1620, IL-1621, IL-1622, IL-1623, IL-1624, IL-1625, IL-1626, IL-1627, IL-1628, IL-1629, IL-1630, IL-1631, IL-1632, IL-1633, IL-1634, IL-1635, IL-1636, IL-1637, IL-1638, IL-1639, IL-1640, IL-1641, IL-1642, IL-1643, IL-1644, IL-1645, IL-1646, IL-1647, IL-1648, IL-1649, IL-1650, IL-1651, IL-1652, IL-1653, IL-1654, IL-1655, IL-1656, IL-1657, IL-1658, IL-1659, IL-1660, IL-1661, IL-1662, IL-1663, IL-1664, IL-1665, IL-1666, IL-1667, IL-1668, IL-1669, IL-1670, IL-1671, IL-1672, IL-1673, IL-1674, IL-1675, IL-1676, IL-1677, IL-1678, IL-1679, IL-1680, IL-1681, IL-1682, IL-1683, IL-1684, IL-1685, IL-1686, IL-1687, IL-1688, IL-1689, IL-1690, IL-1691, IL-1692, IL-1693, IL-1694, IL-1695, IL-1696, IL-1697, IL-1698, IL-1699, IL-1700, IL-1701, IL-1702, IL-1703, IL-1704, IL-1705, IL-1706, IL-1707, IL-1708, IL-1709, IL-1710, IL-1711, IL-1712, IL-1713, IL-1714, IL-1715, IL-1716, IL-1717, IL-1718, IL-1719, IL-1720, IL-1721, IL-1722, IL-1723, IL-1724, IL-1725, IL-1726, IL-1727, IL-1728, IL-1729, IL-1730, IL-1731, IL-1732, IL-1733, IL-1734, IL-1735, IL-1736, IL-1737, IL-1738, IL-1739, IL-1740, IL-1741, IL-1742, IL-1743, IL-1744, IL-1745, IL-1746, IL-1747, IL-1748, IL-1749, IL-1750, IL-1751, IL-1752, IL-1753, IL-1754, IL-1755, IL-1756, IL-1757, IL-1758, IL-1759, IL-1760, IL-1761, IL-1762, IL-1763, IL-1764, IL-1765, IL-1766, IL-1767, IL-1768, IL-1769, IL-1770, IL-1771, IL-1772, IL-1773, IL-1774, IL-1775, IL-1776, IL-1777, IL-1778, IL-1779, IL-1780, IL-1781, IL-1782, IL-1783, IL-1784, IL-1785, IL-1786, IL-1787, IL-1788, IL-1789, IL-1790, IL-1791, IL-1792, IL-1793, IL-1794, IL-1795, IL-1796, IL-1797, IL-1798, IL-1799, IL-1800, IL-1801, IL-1802, IL-1803, IL-1804, IL-1805, IL-1806, IL-1807, IL-1808, IL-1809, IL-1810, IL-1811, IL-1812, IL-1813, IL-1814, IL-1815, IL-1816, IL-1817, IL-1818, IL-1819, IL-1820, IL-1821, IL-1822, IL-1823, IL-1824, IL-1825, IL-1826, IL-1827, IL-1828, IL-1829, IL-1830, IL-1831, IL-1832, IL-1833, IL-1834, IL-1835, IL-1836, IL-1837, IL-1838, IL-1839, IL-1840, IL-1841, IL-1842, IL-1843, IL-1844, IL-1845, IL-1846, IL-1847, IL-18	



finos o indicaciones, **cabe considerar la aplicación del PRP como un medicamento de uso humano.**

Sin embargo, siendo un medicamento de uso humano, no cabe considerarlo como un medicamento de producción industrial. Tampoco cabe considerarlo como un medicamento de templa avanzada de acuerdo con la definición dada por el Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de templa avanzada.

La Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre, establece, en su artículo 5, que los Estados miembros podrán, de acuerdo con la legislación vigente y con vistas a atender necesidades especiales, excluir de las disposiciones de dicha Directiva a los medicamentos elaborados de acuerdo con la prescripción de un facultativo reconocido y que los destine a un paciente individual bajo su responsabilidad personal directa.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considera, por lo tanto, que el PRP es un medicamento de uso humano que se puede utilizar al amparo del artículo 5 de la Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre, y las disposiciones legales que transponen dicha Directiva en nuestro país.

CONSECUENCIAS DE LA CONSIDERACIÓN DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS COMO MEDICAMENTO DE USO HUMANO

Si bien, como se ha comentado, al uso del PRP no le son de aplicación los aspectos regulatorios de los medicamentos de uso humano de producción industrial, es responsabilidad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establecer qué requisitos mínimos ha de cumplir el PRP como medicamento de uso humano.

El principio básico que guía la autorización de cualquier medicamento es que cumpla con las debidas garantías de calidad, seguridad y eficacia. Estos principios rigen igualmente para el PRP y cualquier otro medicamento autólogo aunque será necesario, ocasionalmente, establecer normas específicas que garantizando una relación beneficio/riesgo positiva estén sin embargo ajustadas a las características del producto.

Con independencia de lo que se establece más adelante con respecto a las garantías de calidad, trazabilidad, farmacovigilancia y correcta información para el paciente, hay algunos aspectos que son de aplicación directa una vez establecida la condición de medicamento de uso humano.

En primer lugar, como cualquier otro medicamento de uso humano, y tal y como establece la legislación, es necesario establecer cuáles son las condiciones de prescripción. Dada la propia redacción del citado artículo 5 de la Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre, al que se acogen este tipo de productos, el uso del PRP debe hacerse siempre sujeto a prescripción de médicos, odontólogos o podólogos, en el ámbito de sus competencias respectivas, no siendo susceptible de ser prescrito por otro tipo de profesionales sanitarios o no sanitarios.

En segundo lugar, dadas las características de producción y aplicación del PRP, cabe considerarlo como un medicamento de dispensación bajo prescripción médica restringida, de utilización reservada a determinados medios especializados que, en todo caso, deberán contar con la autorización de las autoridades competentes en materia de inspección. En otras palabras, sólo podrán prescribirse por médicos, odontólogos o podólogos con la cualificación adecuada, con experiencia en el tratamiento, con el equipamiento o instrumentación adecuada y en establecimientos y centros sanitarios que estén debidamente autorizados de

acuerdo a la normativa vigente en las respectivas comunidades autónomas.

Y en tercer lugar, como cualquier otro medicamento sujeto a prescripción médica, queda prohibida cualquier tipo de publicidad destinada al público en general.

Cabe destacar, finalmente, que existe cierta confusión en este tipo de producto autólogo entre los mecanismos o procedimientos de producción del medicamento y el medicamento en sí mismo. A este respecto, hay que recordar que la autorización como producto sanitario –y por lo tanto el correspondiente marcado CE otorgado por un Organismo Notificado dentro de la Unión Europea– únicamente certifica un mecanismo de producción, no el producto final que es lo que tiene consideración de medicamento.

GARANTÍAS EXIGIBLES PARA LA UTILIZACIÓN DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN ESPAÑA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no considera necesaria una autorización caso por caso, pero en este documento se marcan las garantías mínimas exigibles para el uso de este tipo de productos, siendo responsabilidad del facultativo prescriptor la demostración de su cumplimiento ante las autoridades competentes en materia de inspección.

Garantías de calidad

Como se ha comentado anteriormente, existen diferentes modalidades de producción de PRP y es necesario establecer qué garantías mínimas de calidad en la producción, ajustadas al riesgo, le son de aplicación. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las comunidades autónomas establecerán criterios comunes al respecto. En todo caso, y en todas ellas, el facultativo prescriptor será el responsable de garantizar su cumplimiento (aunque el proceso y la obtención sea realizada por un tercero).

En principio, en el caso de los métodos de obtención de PRP de forma manual con "técnica abierta", el método empleado deberá ser evaluado desde el punto de vista de calidad; se deberá solicitar una inspección a la autoridad competente, la cual deberá verificar la adecuación de las instalaciones y de las actividades de producción y de control de calidad efectuadas, tomando como referencia lo establecido en las Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea.

En el caso de los métodos de obtención de PRP mediante kits desechables con "técnica cerrada", el método empleado deberá seguir las instrucciones descritas en cada sistema comercial, no siendo necesaria la obtención de un certificado de adecuación de las instalaciones y de las actividades de preparación efectuadas, tomando como referencia lo establecido en las Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea. El kit empleado deberá disponer de marcado CE otorgado para dicho uso. La inspección por parte de las autoridades competentes se realizará en los casos en los que se estime oportuno.

Garantías de eficacia

Los campos en los que se ha aplicado el PRP son amplios, abarcando usos en odontología y cirugía maxilofacial (5,6), traumatología, medicina deportiva y reumatología (7-11), cirugía plástica, medicina estética, oftalmología, cirugía vascular, neurocirugía, otorrinolaringología, urología, quemados, dermatología o cirugía torácica (12-14). Hay que ser conscientes, sin embargo, que en pocas de estas indicaciones se han realizado



ensayos clínicos de la suficiente calidad como para poder extraer conclusiones. No obstante, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en colaboración con expertos y las principales sociedades científicas afectadas, establecerá un listado de aplicaciones sobre las que existe evidencia de un balance beneficio/riesgo favorable al uso de cada PRP, en el marco de las alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad, y aquellas en las que sea necesario realizar los correspondientes ensayos clínicos para aceptar dicho uso. Dicho listado será público y establecerá aquellas condiciones en las que exista suficiente evidencia como para recomendar el tratamiento en uno o varios tipos de PRP, aquellas en las que se haya demostrado que el beneficio/riesgo es negativo en las que se establezca una recomendación de no uso, y aquellas en las que sean necesarias mayores evidencias. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios anima a los investigadores a realizar ensayos clínicos adecuadamente diseñados para establecer niveles de evidencia adecuados en cada una de las patologías y tipos de PRP.

Garantías de trazabilidad

Aun cuando se trate de productos derivados de la sangre, del plasma y el resto de sustancias de origen humano pero de carácter autólogo, el médico prescriptor deberá adoptar las medidas precisas de control, vigilancia y trazabilidad que impidan la transmisión de enfermedades infecciosas.

En el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión (15). El Anexo V de este real decreto, sobre requisitos de calidad de la sangre y los componentes sanguíneos, ha sido modificado en la Orden SPI/2101/2011, de 22 de julio (16).

En la Orden SCO/322/2007, de 9 de febrero, se establecen los requisitos de trazabilidad y de notificación de reacciones y efectos adversos graves de la sangre y de los componentes sanguíneos (17). Mediante esta disposición se incorpora al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2005/61/CE de la Comisión, de 30 de septiembre de 2005.

En este sentido, se le aplicará el Capítulo V sobre donación autóloga y autotransfusión del Real Decreto 1088/2005, en lo que corresponda.

Quedarán excluidas de la utilización de estos procedimientos las personas pertenecientes al grupo que se describe en el Anexo II, punto C, del Real Decreto 1088/2005, donde constan los criterios de exclusión permanente y temporal.

En cada donación deberán realizarse las pruebas analíticas que se indican en el Anexo III del Real Decreto 1088/2005, como requisitos de verificación para las donaciones de sangre total y componentes sanguíneos. Estas pruebas analíticas no deberán seguir de modo obligado las normas de correcta fabricación de medicamentos, siendo suficientes las normas habituales de los laboratorios de hematología y/o análisis clínicos.

Los criterios de interpretación de las pruebas de detección de agentes infecciosos en las donaciones tendrán en cuenta lo contemplado en el Anexo IV del antes mencionado Real Decreto 1088/2005.

La aplicación del Plasma Rico en Plaquetas fuera de las condiciones establecidas en este documento solo se podrá realizar en el contexto de un ensayo clínico autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o como tratamiento individual autorizado por parte de la Agencia como uso compasivo, para lo cual deberán presentar la solicitud

correspondiente debidamente justificada, sobre la base de un análisis individual beneficio/riesgo.

Garantías de farmacovigilancia

De acuerdo con el artículo 53.2 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, los profesionales sanitarios tienen el deber de comunicar con celeridad a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por medicamentos. Dada la consideración de medicamento que tiene el PRP, esta obligación es extensiva a este tipo de productos.

La notificación seguirá los cauces establecidos para cualquier otro tipo de medicamento, recordando a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas. Todas las sospechas de reacciones adversas atribuidas al medicamento serán notificadas a través de la tarjeta amarilla a los Centros de Farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma.

Para mayor información sobre notificación de reacciones adversas, se puede consultar la web de la Agencia: <http://www.aemps.gob.es/vigi/laencia/medicamentos/losHumano/5/LEV-H/NRA-SEFV-H/home.htm>, así como el portal <https://www.notifkamu.es/> para realizar directamente la notificación.

Garantías de información

Como se ha comentado anteriormente, el uso de cualquier medicamento está sujeto a la demostración de calidad, seguridad y eficacia. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios traslada la información necesaria a usuarios y profesionales a través de la ficha técnica y el prospecto del producto.

Aunque los productos como el PRP no disponen de una ficha técnica autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el paciente debe recibir antes de su uso una información mínima que le garantice que se cumple con los requisitos de calidad, los aspectos conocidos sobre la eficacia del PRP en la indicación concreta en la que va a ser utilizado, así como las ventajas de aplicar esta terapia sobre otras existentes, los riesgos conocidos y las formas en que cualquier posible reacción adversa puede ser notificada. La Agencia, junto con las sociedades científicas implicadas, establecerá y publicará los criterios mínimos de información en cada una de las indicaciones y PRP revisados, tal y como se indica en el apartado de "garantías de eficacia". Será responsabilidad del médico prescriptor garantizar que esta información mínima sea recibida por el paciente que se va a someter a un tratamiento con PRP.

Cumplimiento de los requisitos mencionados

El prescriptor será responsable de la elección del PRP en el marco de las diferentes alternativas terapéuticas para la patología en concreto de que se trate, así como del cumplimiento de los requisitos expuestos anteriormente.

REFERENCIAS

1. Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VI. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. *Oper Tech Orthop* 2010; 20:98-105.
2. Luzzo ML. Fisiología de la hemostasia. En: Moncada JM, editor. *Pregado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán S, S.A.; 2011. p. 517-535.
3. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 489-496.

- En principio, en el caso de los métodos de obtención de PRP de forma manual con "técnica abierta",...

Departamento de Inspección y Control de Medicamentos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid.



06/08/2013: corrección de errores materiales apreciados en la misma. Con esta fecha se ha corregido el texto correspondiente al apartado de garantías de farmacovigilancia, en concreto donde dice:

Para mayor información sobre notificación de reacciones adversas, se puede consultar la web de la Agencia: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEEV-H/NRA-SEEV-H/home.htm>, así como el portal <https://www.notificaram.es/> para realizar directamente la notificación.

